

University of Groningen

Melatonine. Ervaringen van gebruikers

Heuvel van der, Nico Jan; Hoven, Janet

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2002

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Heuvel van der, N. J., & Hoven, J. (2002). *Melatonine. Ervaringen van gebruikers*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Inhoudsopgave

VOORWOORD	5
SAMENVATTING	7
1. INLEIDING	9
1.1. Doel van het onderzoek.....	9
1.2. Onderzoeksopzet.....	10
1.3. De literatuurstudie	10
1.4. Het inventariseren van ervaringen met melatonine	10
1.5. Resultaten.....	12
2. MELATONINE IN HET LICHAAM.....	13
2.1. Biosynthese en afgifte	13
2.2. Metabolisme en eliminatie	16
2.3. Receptoren	17
2.4. Fysiologische functie van melatonine	17
3. VAN VOEDINGSSUPPLEMENT TOT GENEESMIDDEL	19
3.1. Geschiedenis.....	19
3.2. Toedieningsvormen.....	19
3.3. Stabiliteit en houdbaarheid.....	20
3.4. Absorptie, biologische beschikbaarheid en eliminatie	20
4. ZIEKTEBEELDEN	23
4.1. Slaapstoornissen.....	23
4.2. Het chronische vermoeidheidssyndroom	25
4.4. Fibromyalgie.....	29
4.5. Jetlag en ploegendiensten.....	30
4.6. Cachexie en kanker	30

5. RESULTATEN VAN DE ENQUÊTE	31
5.1. Persoonskenmerken en gezondheidssituatie	31
5.2. Melatonine: aanschaf, indicatie, gebruik	32
5.3. Positieve en negatieve reacties op melatonine	34
5.4. Allergie en melatoninegebruik	37
5.5. Overige analyses	37
6. DE POSITIEVE EFFECTEN VAN MELATONINE	39
6.1. Melatonine bij CVS patiënten	39
6.2. Melatonine bij DSPS patiënten	40
6.3. Melatonine bij FM patiënten	42
6.4. Melatonine bij jetlag en ploegendiensten	43
6.5. Melatonine bij cachexie en kanker	44
6.6. Melatonine bij hoofdpijn	44
7. DE NEGATIEVE EFFECTEN VAN MELATONINE: BIJWERKINGEN	45
7.1. Nachtmerries, hevig dromen	45
7.2. Hypnotische klachten	45
7.3. Vaak wakker worden	46
7.4. Uitgeput of moe wakker worden	47
7.5. Koorts, griepverschijnselen	47
7.6. Moeilijk wakker worden	47
7.7. Maagdarmlaatsen	47
7.8. Duizeligheid	48
7.9. Spierslapte, spierpijn	48
7.10. Hoofdpijn	48
7.11. Dorstgevoel, droge mond	48
7.12. Motorische onrust	48
7.13. Verstoorte menstruatiecyclus	49
7.14. Verstoord hartritme	49
7.15. Overige bijwerkingen uit de enquête	49
7.16. Overgevoeligheid	49
7.17. Blijvende effecten	50
7.18. Andere bijwerkingen uit de literatuur	50
8. CO-MEDICATIE	53
8.1. Antidepressiva	53
8.2. Benzodiazepinen	53
8.3. Bètablokkers	53
8.5. Antipsychotica	54
8.6. Overige geneesmiddelen	54

9. EFFECTIVITEIT EN VEILIGHEID VAN MELATONINE	55
9.1. Tijdstip van inname	55
9.2. Dosering	55
9.3. Verslaving en gewenning	56
9.4. Grote individuele verschillen	56
9.5. Toedieningsvorm	56
9.6. Vervuilingen	57
10. CONTRA-INDICATIES	59
10.1. Auto-immuunziekten	59
10.2. Melatonine tijdens en na de zwangerschap	59
10.3. Lever- en nierziekten	59
11. DISCUSSIE EN CONCLUSIE	61
11.1. Positieve effecten van melatonine	61
11.2. Negatieve effecten (bijwerkingen) van melatonine	62
11.3. Andere oorzaken voor de negatieve effecten?	62
11.4. Relatie ziektebeelden en reactie op melatonine?	63
11.5. Aanbevelingen voor het gebruik van melatonine	64
11.6. Conclusie	64
LITERATUUR.....	67
BULAGEN	71
Bijlage 1: Interview Ria van Rooij.....	71
Bijlage 2: Vragenlijst Melatonine.....	73
Bijlage 3: Ruwe data	91

Voorwoord

Melatonine is een lichaamseigen stof die onder andere het slaap-waakritme reguleert. Daarom wordt melatonine vaak voorgeschreven aan mensen met slaapproblemen. Melatonine kan het slaap-waakritme normaliseren en zou tevens effect hebben op de slaapkwaliteit. Er doen veel positieve verhalen de ronde over melatonine. Deze verhalen zijn echter slechts één kant van de medaille. Biologe Paulien Floor lijdt aan het chronische vermoeidheidssyndroom (CVS) en aan het delayed sleep phase syndroom (DSPS), een syndroom waarbij het slaap-waakritme is verschoven. In de zomer van 1999 gebruikte ze hiervoor zes weken lang dagelijks 5 mg melatonine. Haar ervaringen met melatonine waren slecht. Paulien Floor heeft zich sindsdien verdiept in de achtergronden van melatonine. Door een oproep in het blad MEdium van de ME-stichting ontdekte zij dat zij niet de enige was met een slechte ervaring. Daarom heeft zij de Wetenschapswinkel Geneesmiddelen gevraagd onderzoek te doen naar de (bij)werkingen van melatonine. De uitkomsten van dit onderzoek zijn beschreven in dit rapport.

Meerdere personen hebben hun deskundigheid ingezet bij de totstandkoming van dit rapport. Onze speciale dank gaat daarom uit naar ir. Paulien Floor (opdrachtgeefster en deskundig criticus), dr. Jelte Bouma (Wetenschapswinkel Geneeskunde en Volksgezondheid, RUG), drs. Margje Monster (Lareb, Landelijk registratiebureau bijwerkingen), Ria van Rooij (ME-verpleegkundige) en dr. Marcel Smits (arts).

Nico-Jan van den Heuvel, student farmacie
Drs. Janet Hoven

November 2002

Samenvatting

Melatonine is een lichaameigen stof en speelt bij de mens een belangrijke rol bij de regulering van verschillende biologische ritmen, zoals het slaap-waakritme. Een verstoorde melatonine balans zou de oorzaak kunnen zijn van verschillende slaapstoornissen of vermoeidheidsklachten. Melatonine preparaten worden daarom regelmatig voorgeschreven aan patiënten met een verstoord slaap-waakritme. Een drietal syndromen waarbij vaak slaapstoornissen en/of een verstoord slaap-waakritme optreden is het chronische vermoeidheidssyndroom (CVS), ook wel ME genoemd, het delayed sleep phase syndrome (DSPS) en fibromyalgie (FM). Vele studies hebben over de positieve effecten van melatonine toediening gerapporteerd. Melatonine is echter een niet geregistreerd geneesmiddel en is als zodanig niet gecontroleerd op effectiviteit en veiligheid. Negatieve effecten en bijwerkingen worden in de literatuur nauwelijks beschreven. In dit onderzoek is daarom geprobeerd om door middel van een literatuurstudie en een enquête onder melatoninegebruikers de ervaringen met melatonine in kaart te brengen en mogelijk te verklaren.

In de literatuur is gezocht naar wetenschappelijke artikelen over melatonine en het gebruik ervan bij verschillende aandoeningen. Het inventariseren van de verschillende ervaringen met melatonine is gedaan door middel van een vragenlijst. In totaal hebben 45 personen hieraan meegewerkt, 12 mannen en 33 vrouwen, met name CVS, DSPS en/of FM patiënten.

Uitkomsten enquête

Uit de resultaten van de enquête blijkt dat melatonine vooral gebruikt wordt bij slaapproblemen en dat de positieve effecten met name betrekking hebben op het eerder in kunnen slapen. Bijwerkingen kwamen voor bij 31 van de 45 (68,9%) ondervraagden. Daarvan gaven 9 van de 31 (29%) aan dat door gebruik van melatonine de algehele gezondheid duidelijk verslechterd was. Van de ondervraagden met DSPS of DSPS gecombineerd met CVS en/of FM had 68,8% baat bij de behandeling met melatonine. Ondervraagden met alleen DSPS reageerden allemaal (100%) positief op melatonine. Van de 45 ondervraagden zijn 20 (44%) gestopt met het gebruik van melatonine. Opvallend was dat personen die aangaven allergisch te zijn iets slechter leken te reageren op melatonine dan personen die niet allergisch zijn: van de niet-allergische personen reageert ongeveer 83% positief en 5% negatief op melatonine, bij de allergische personen reageert ongeveer 52% positief en 30% negatief op melatonine.

Uitkomsten literatuurstudie

Aan de hand van de literatuur is geprobeerd om voor de meeste bijwerkingen een verklaring te geven. Specifiek onderzoek echter naar de bijwerkingen van melatonine wordt in de literatuur niet beschreven. Ook over de lange termijn effecten van een chronische toediening is niets bekend. Uit de literatuurstudie bleek verder dat er weinig onderzoek is gedaan naar de effecten van melatonine bij CVS patiënten. Wel is beschreven dat melatonine met name bij DSPS patiënten het tijdstip van inslapen kan vervroegen. Bij jetlag en ploegendiensten lijkt melatonine het slaap-waakritme sneller te kunnen aanpassen aan de gewenste tijden. De effecten bij FM patiënten zijn nog onvoldoende onderzocht, maar lijken ook hier vooral betrekking te hebben op de slaap.

Conclusie

Over de effectiviteit en veiligheid bij verschillende doseringen, bij verschillende tijdstippen van inname, bij het gebruik van co-medicatie of bij de aanwezigheid van een andere ziekte of aandoening zijn geen gegevens beschikbaar. Ook de resultaten uit de enquête zijn te divers en te complex (door combinaties van ziektebeelden bijvoorbeeld) om daarover harde conclusies te kunnen trekken. Het lijkt erop dat de 'juiste' dosering en het 'juiste' tijdstip van inname per persoon sterk kan verschillen. Waarschijnlijk spelen (onder andere) grote individuele variaties in biologische beschikbaarheid (bijvoorbeeld absorptie in de darmen, afbraak door lever) en in de eliminatie door de nieren hierbij een rol. Toekomstig onderzoek zal dit verder moeten uitwijzen.

1. Inleiding

In 1953 zocht de geleerde Aaron Lerner naar een stof die de huid van de mens lichter maakte (naar aanleiding van de huidziekte vitiligo). In de wetenschappelijke literatuur stuitte hij op een artikel over een bleker wordende huid van kikkers, na gedompeld te zijn geweest in een vat met pijnappelklierextracten van koeien. Na veel wetenschappelijk onderzoek kwam hij erachter dat een bepaalde stof in het extract zorgde voor deze kleurverandering. De stof werd gedoopt N-acetyl-5-methoxytryptamine en kreeg als meer gangbare naam melatonine (mela- van het huidpigment producerende melanine en -tonine omdat de stof een afgeleide is van serotonine). Na verder onderzoek bleek dat de functie van melatonine niet alleen het verkleuren van de huid was.^{1, 2, 3}

Bij de mens speelt melatonine een belangrijke rol in de regulering van het slaap-waakritme. Om die reden wordt melatonine steeds vaker voorgeschreven aan patiënten met een verstoord slaap-waakritme. Toediening van melatonine zou het slaap-waakritme kunnen normaliseren en tevens effect hebben op de slaapkwaliteit. Een drietal syndromen waarbij vaak slaapstoornissen en/of een verstoord slaap-waakritme optreedt is het chronische vermoeidheidssyndroom, ook wel CVS of ME genoemd, het delayed sleep phase syndrome (DSPS) en Fibromyalgie (FM). Dit zijn syndromen met een tot nu toe onbekende oorzaak. Melatonine wordt ook toegepast bij jetlag en ploegendiensten. Andere effecten die worden toegeschreven aan het middel zijn: het wegvangen van vrije radicalen, het ondersteunen van het immuunsysteem, het verlagen van spanningen, het tegengaan van veroudering en het verbeteren van het seksleven. Er is geen bewijs gevonden dat melatonine een rol speelt bij het verkleuren van de huid bij mensen.³

1.1. Doel van het onderzoek

Vele studies hebben over de positieve effecten van melatonine toediening gerapporteerd. Melatonine is echter een niet geregistreerd geneesmiddel en is als zodanig niet gecontroleerd op effectiviteit en veiligheid. Negatieve effecten en bijwerkingen zijn in de literatuur nauwelijks beschreven. Toch worden naast de positieve ervaringen ook negatieve ervaringen gemeld door gebruikers. Biologe Paulien Floor, die zelf CVS en DSPS heeft, gebruikte in de zomer van 1999 zes weken lang dagelijks 5 mg melatonine. In die periode is ze alleen maar achteruitgegaan. Nu is ze nog steeds niet terug op haar oude niveau. Paulien Floor heeft zich sindsdien verdiept in de achtergronden van melatonine. Door een oproep in het blad Medium van de ME-stichting ontdekte zij dat zij niet de enige is met een slechte ervaring. Vandaar dat zij de Wetenschapswinkel Geneesmiddelen heeft benaderd om onderzoek te doen naar de (bij)werkingen van melatonine door aan de hand van een vragenlijst de situatie van verschillende gebruikers en hun reactie op melatonine in kaart te brengen.

De onderzoeksvraag is als volgt geformuleerd:

Wat zijn de (bij)werkingen van melatonine bij een groep gebruikers?

- Wat zijn de positieve effecten van melatonine?
- Wat zijn de negatieve effecten (bijwerkingen) van melatonine?

Verder zal ook geprobeerd worden om overeenkomsten te ontdekken tussen de verschillende gebruikers en hun reactie op melatonine en zal geprobeerd worden om de negatieve effecten te verklaren:

- Zijn er overeenkomsten (patronen) te ontdekken tussen de verschillende gebruikers (eventuele ziektebeelden) en hun reactie op melatonine?
- Zijn de negatieve effecten te verklaren?
- Zijn er andere oorzaken te vinden voor de negatieve effecten?

1.2. Onderzoeksopzet

Het onderzoek bestaat uit twee delen:

- Een literatuurstudie
- Het inventariseren van ervaringen met melatonine door middel van een enquête

1.3. De literatuurstudie

Door middel van een literatuurstudie is geprobeerd om een beeld te krijgen van wat er bekend is over de verschillende effecten van melatonine in het lichaam en bij verschillende ziektebeelden. Hierbij is met name gekeken naar de effecten van melatonine bij CVS patiënten en bij patiënten met slaapstoornissen. Ook is gekeken naar bijwerkingen en mogelijke verklaringen voor de bijwerkingen die in de vragenlijst naar voren kwamen.

In Medline en Embase (twee bibliotheekbestanden) is gezocht naar wetenschappelijke artikelen vanaf het jaar 1989. De zoektermen die het meest gebruikt werden, zijn: melatonin, chronic fatigue syndrome, CFS, delayed sleep phase syndrome, DSPS, fibromyalgia, side effects, adverse effects, sleep disorders, jetlag, shift work, cachexia en interactions.

Ook Nederlandse literatuur is geraadpleegd: o.a. het Pharmaceutisch Weekblad en het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde.

1.4. Het inventariseren van ervaringen met melatonine

Door middel van een vragenlijst is geprobeerd om de situatie van verschillende gebruikers en hun ervaring met melatonine in kaart te brengen. Deze vragenlijst kon schriftelijk of telefonisch afgenomen worden.

Voordelen van een telefonische enquête:

- de informatie wordt snel verkregen
- het is mogelijk om extra uitleg bij de vragen te geven
- bij onduidelijke antwoorden kan opheldering gevraagd worden
- de respons is meestal vrij hoog

Voordeel van een schriftelijke enquête:

- de vragenlijst kan op een zo gunstig mogelijk tijdstip en in eigen tempo ingevuld worden

Nadelen van een vragenlijst:

- omdat het mogelijk is dat sommige mensen zich hun ervaring met melatonine niet goed meer kunnen herinneren, kan er 'recall-bias' ontstaan: een negatieve ervaring kan meer gedetailleerd onthouden zijn dan een positieve ervaring
- de respons van een schriftelijke vragenlijst is vaak laag

De onderzoekspopulatie

Middels een oproep via internet (op de website van de Wetenschapswinkel en op ME-platform) en in het blad MEdium zijn de ondervraagden gerekruteerd. Zij hebben dus zelf het initiatief genomen om mee te werken aan het onderzoek, waardoor de onderzoekspopulatie naar alle waarschijnlijkheid niet representatief is voor de groep melatoninegebruikers. Gebruikers met minder opvallende ervaringen (positief of negatief) zullen minder snel geneigd zijn op eigen initiatief mee te doen aan het onderzoek.

Op de oproepen hebben 57 gebruikers en ex-gebruikers van melatonine gereageerd. Ongeveer de helft van deze personen heeft zich zelf aangemeld voor het onderzoek bij de Wetenschapswinkel Geneesmiddelen. De overige personen zijn via Paulien Floor benaderd om mee te werken aan het onderzoek. Uiteindelijk hebben 45 personen een vragenlijst ingevuld. Hoewel de nadruk lag op CVS patiënten konden ook niet CVS patiënten deelnemen aan het onderzoek. In totaal hebben 28 CVS patiënten deelgenomen aan het onderzoek.

Methode

In totaal is bij 25 personen telefonisch een vragenlijst afgenomen. Naar 30 personen is een vragenlijst gestuurd (inclusief introductiebrief en retourenvelop). Uiteindelijk hebben 20 personen een ingevulde vragenlijst geretourneerd. De gegevens van de vragenlijst zijn gecodeerd ingevoerd in een databestand van het computerprogramma SPSS versie 10.0. De vragenlijst is opgenomen in bijlage 2.

Opzet vragenlijst

De vragenlijst is verdeeld in een aantal gedeelten en bestaat uit open en gesloten vragen.

- Het eerste gedeelte van de vragenlijst heeft betrekking op de huidige gezondheid van de invuller. Deze vragen worden gesteld om de (gezondheids)situatie van de gebruikers in kaart te brengen. Ook worden enkele vragen gesteld over factoren die van invloed zouden kunnen zijn op de effectiviteit of eventuele negatieve effecten van melatonine (andere chronische ziektes of aandoeningen, allergieën, alcoholgebruik, etc).
- Het tweede gedeelte van de vragenlijst heeft betrekking op de 'aanschaf' van melatonine: hoe is men in aanraking gekomen met melatonine, wat is de reden van het gebruik en waar heeft men de melatonine gekocht/afgehaald (apotheek, internet).
- Het derde gedeelte van de vragenlijst heeft betrekking op het gebruik van melatonine: duur van gebruik, dosering, toedieningsvorm, tijdstip van inname, co-medicatie, etc.
- Het vierde deel van de vragenlijst heeft betrekking op de effecten van melatonine: wat zijn de positieve effecten, wat zijn de negatieve effecten en wat zijn de effecten op het slaap-waakritme?
- Het vijfde deel van de vragenlijst heeft betrekking op bijwerkingen: wanneer trad de bijwerking op, hoelang heeft de klacht aangehouden, etc. De meeste bijwerkingen die in de vragenlijst zijn opgenomen zijn eerder in de literatuur beschreven.
- In het laatste deel van de vragenlijst worden enkele algemene vragen gesteld (geslacht, leeftijd, etc).

De concept vragenlijst is voorgelegd aan Margje Monster van het Lareb (Landelijke registratiebureau bijwerkingen), aan Jelte Bouma van de Wetenschapswinkel Geneeskunde en Volksgezondheid van de Rijksuniversiteit Groningen en aan Paulien Floor zelf. Dit leidde tot inhoudelijk commentaar, commentaar op de volgorde van de vragen, tekstueel commentaar en enkele suggesties voor nieuwe vragen. Aan de hand van dit commentaar is de uiteindelijke vragenlijst samengesteld.

1.5. Resultaten

De resultaten van de literatuurstudie en de enquête zullen in de volgende hoofdstukken besproken worden.

- Hoofdstuk 2 beschrijft de regulering en de functie van eigen melatonine in het lichaam.
- Hoofdstuk 3 gaat in op de status en het gebruik van het middel melatonine.
- Hoofdstuk 4 geeft een overzicht van een aantal aandoeningen of ziekten waarbij melatonine gebruikt zou kunnen worden.
- In hoofdstuk 5 komen de resultaten van de enquête aan de orde.
- Hoofdstuk 6 gaat in op de positieve effecten van melatonine, hoofdstuk 7 bespreekt de negatieve effecten en bijwerkingen. Hierbij wordt geprobeerd deze te verklaren aan de hand van de gevonden literatuur.
- Hoofdstuk 8 gaat over de invloed van andere medicijnen op melatonine.
- Hoofdstuk 9 beschrijft factoren die invloed hebben op de effectiviteit en veiligheid.
- Hoofdstuk 10 bespreekt diverse contra-indicaties.
- In hoofdstuk 11 tenslotte volgen een algemene discussie en conclusie.

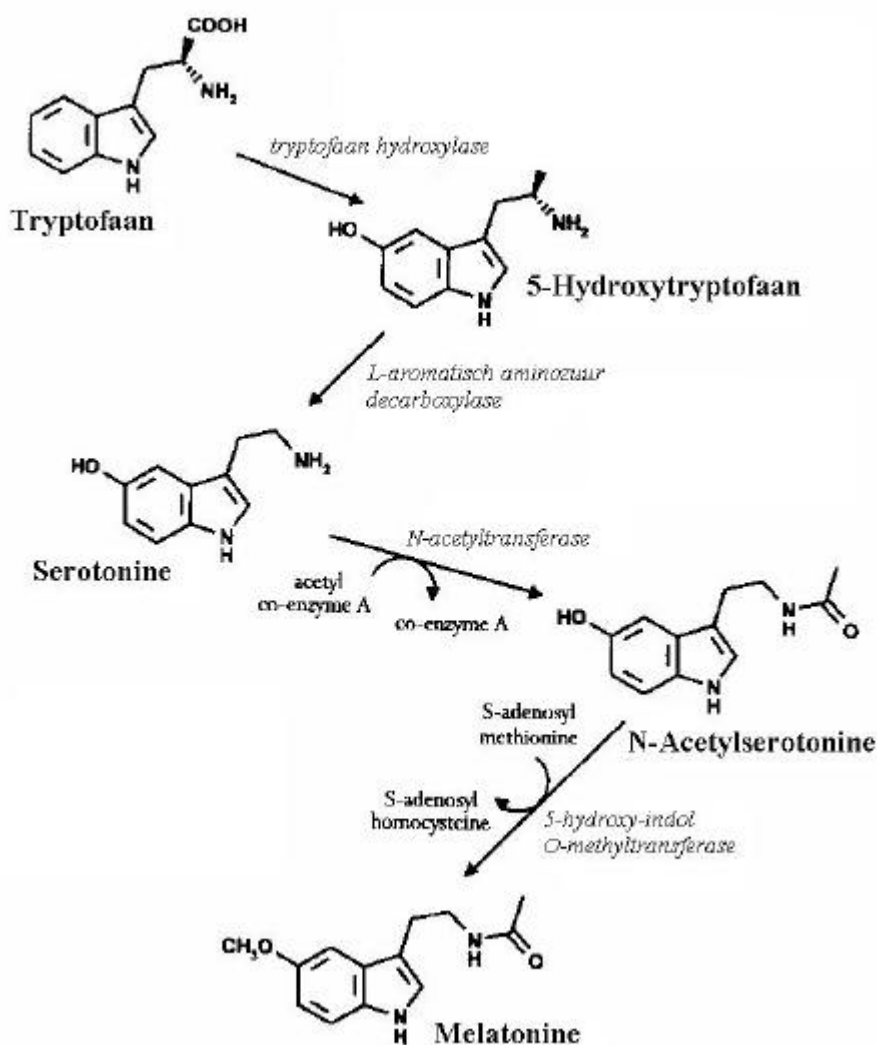
2. Melatonine in het lichaam

2.1. Biosynthese en afgifte

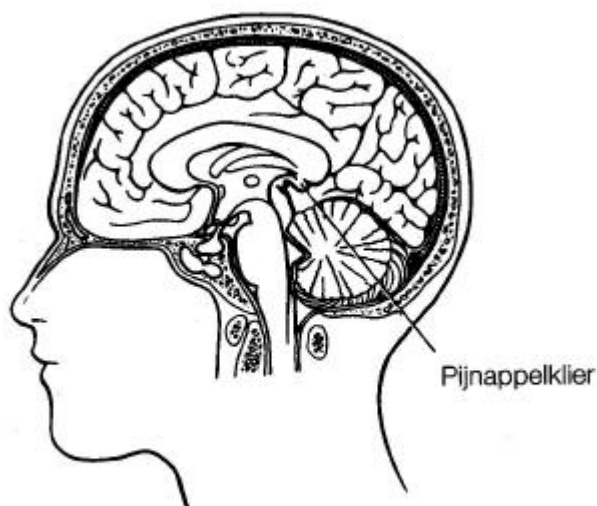
In de hersenen bevindt zich de pijnappelklier waar het neurohormoon melatonine wordt gesynthetiseerd uit tryptofaan (zie figuur 1 en 2).^{2, 4, 5, 6} Tryptofaan wordt uit het bloed actief in o.a. de hersenen opgenomen, waarna het wordt gehydroxyleerd en gedecarboxyleerd tot serotonine. Serotonine wordt omgezet in melatonine door acetylering en methylering.^{2, 3, 5, 6, 7}

Tryptofaan wordt niet in het lichaam gemaakt. Een tryptofaanhoudend dieet is daarom noodzakelijk voor een goede melatonine synthese.⁶ Tryptofaan komt onder andere voor in melk, vis, fruit en groenten.⁸

De enzymen tryptofaanhydroxylase en N-acetyltransferase spelen een belangrijke regulerende rol in de synthese van melatonine.^{2, 6, 8} De activiteit van beide enzymen neemt in de avond sterk toe (20 tot 100 keer).^{2, 6}



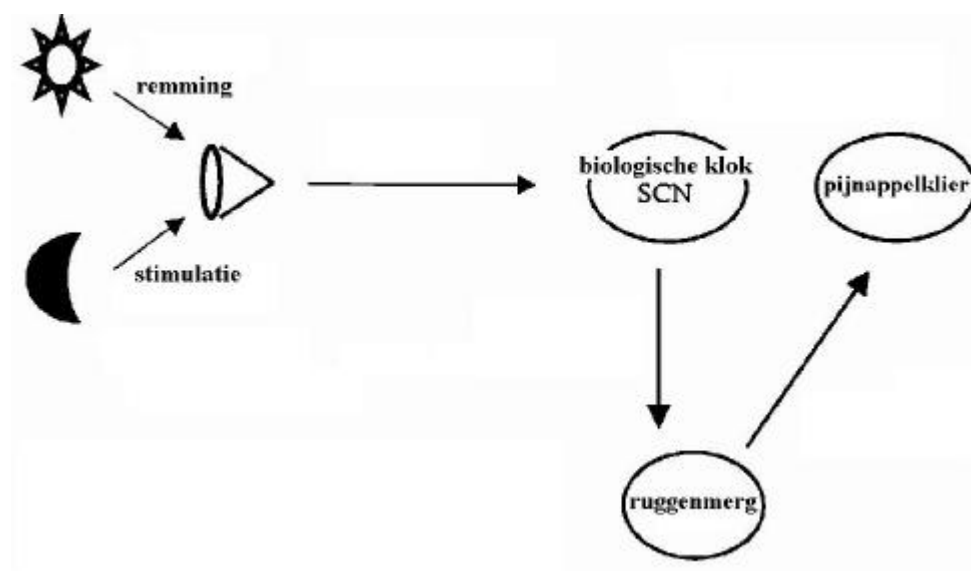
Figuur 1: synthese van melatonine in het lichaam ²



Figuur 2: ligging van de pijnappelklier in de hersenen

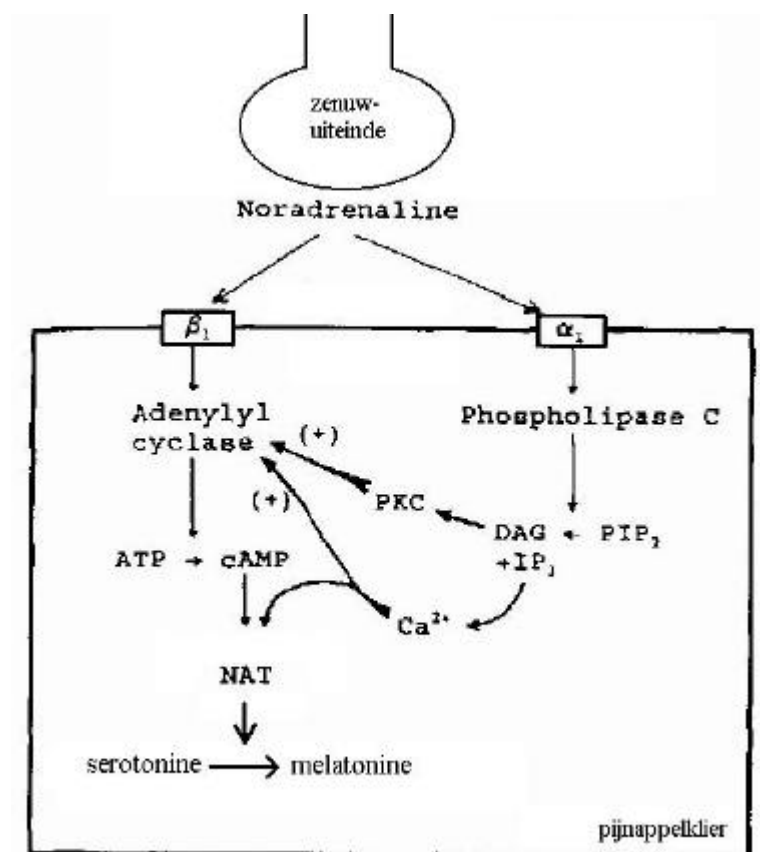
De afgifte van melatonine heeft een zogenaamd circadiaans ritme, een periodisch ritme van ongeveer 24 uur (circa = ongeveer, dies = dag).⁹ Dit ritme wordt gestuurd door de inwendige klok (biologische klok), die gelegen is in de suprachiasmatische nucleus (SCN). De SCN is een onderdeel van de hypothalamus, het regelcentrum van de hersenen.^{2, 5, 9} Ook andere parameters zoals de lichaamstemperatuur, de hartslag en de productie van verscheidene hormonen zoals het groeihormoon en het antidiuretisch hormoon (vasopressine), hebben een circadiaans ritme.^{9, 10}

De biologische klok staat in verbinding met het netvlies van het oog (retina). Via het netvlies wordt de biologische klok op het dag nacht ritme van de buitenwereld ingesteld (zie figuur 3).



Figuur 3: invloed van dag en nacht (licht en donker) op de melatonine afgifte ⁵

Bij het vallen van de duisternis geeft de SCN een zenuwprikkel. Deze prikkel maakt een soort 'lus' via het ruggenmerg en komt vervolgens aan bij de pijnappelklier.^{2, 9} Wanneer de zenuwprikkel is aangekomen bij de pijnappelklier wordt vanuit het zenuwuiteinde noradrenaline afgegeven. Noradrenaline grijpt vervolgens aan op de β_1 - en α_1 -receptoren van de pijnappelklier (zie figuur 4).⁶ Stimulatie van de β_1 -receptoren zorgt voor activatie van adenylylcyclase en verhoging van ATP en cyclisch AMP (cAMP). Stimulatie van de α_1 -receptoren zorgt voor activatie van fosfolipase C, activatie van adenylylcyclase en verhoging van cAMP. Samen met een toename van de intracellulaire calciumconcentratie zorgt dit alles voor een toename van de N-acetyltransferase (NAT) synthese (zie figuur 4).⁶ Melatonine kan hierdoor gesynthetiseerd worden uit serotonine en afgegeven aan de bloedbaan.^{2, 5, 9}

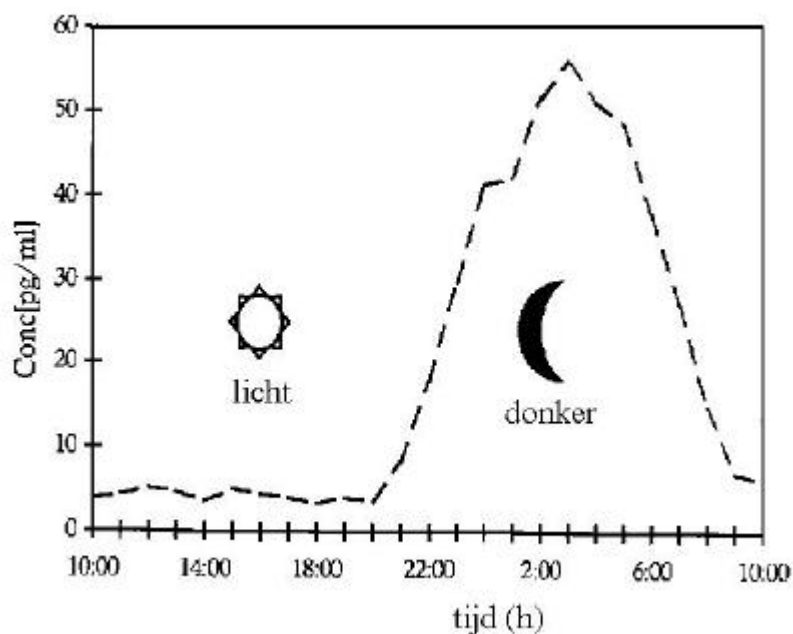


Figuur 4: activatie van de pijnappelklier ²

ATP : adenosine-trifosfaat;
 CAMP : cyclisch adenosine-monofosfaat;
 PKC : proteïne kinase C;
 DAG : diacyl glycerol;
 IP₃ : inositol;
 PIP₂ : fosfatidylinositol-bifosfaat;
 NAT : N-acetyltransferase

's Nachts wordt tussen 01.00 en 05.00 uur de maximumconcentratie (ongeveer 60 pg/ml) bereikt. Wanneer het weer licht wordt, treedt remming op van deze afgifte. Normaal gesproken produceren mensen overdag nauwelijks melatonine.^{2, 3, 5, 9} De afgifte van melatonine wordt dus voor een groot deel bepaald door licht en donker (dag en nacht).

In figuur 5 is de plasma melatonine concentratie van een gezond persoon weergegeven. De plasma melatonine concentratie kan sterk verschillen per persoon en per leeftijd. Pasgeboren kinderen produceren erg weinig melatonine. De productie neemt snel toe in de eerste levensjaren en is maximaal bij een leeftijd van drie tot vijf jaar. Daarna neemt de productie geleidelijk af. Oudere mensen produceren dus minder melatonine dan jonge volwassenen.^{5, 11, 12}



Figuur 5: plasma melatonine concentratie bij een gezond persoon ⁵

2.2. Metabolisme en eliminatie

Melatonine wordt voornamelijk gemetaboliseerd (afgebroken) door de lever. Eerst ondergaat melatonine hydroxylatie, gevolgd door een sulfaat- of glucuronide conjugatie. Beide producten worden uitgescheiden via de urine. De belangrijkste metaboliet is sulfatoxymelatonine.^{4, 6, 12} Aangezien deze metaboliet een evenredig verband laat zien met de plasma melatonine concentratie, wordt deze stof vaak gebruikt bij het analyseren en bepalen van de eigen melatonine productie.⁶ Melatonine gehalten kunnen ook eenvoudig met behulp van speeksel monsters bepaald worden.¹³

Melatonine wordt bij de meeste personen binnen 12 uur uitgescheiden (via de nieren). Hierin blijken echter wel grote individuele verschillen te bestaan.¹⁴

2.3. Receptoren

Melatonine kan op verschillende plaatsen in het lichaam aangrijpen en een functie hebben. Deze 'aangrijpingspunten' worden receptoren genoemd. Bij de mens is de aanwezigheid van twee soorten melatonine receptoren aangetoond: de melatonine-1a- en de melatonine-1b-receptor (Mel_{1a} en Mel_{1b}). De Mel_{1a} -receptor komt voornamelijk voor in de hersenen (in de suprachiasmatische nucleus). De Mel_{1b} -receptor komt voornamelijk voor in het netvlies van het oog.^{3, 6} Verder zijn er ook melatonine receptoren gevonden in de geslachtsorganen, de baarmoeder, het maagdarmkanaal, de lever, de nieren en de bloedvaten.¹¹

2.4. Fysiologische functie van melatonine

De belangrijkste functie van melatonine in het lichaam is het reguleren of het 'resetten' (gelijkstellen) van verschillende circadiaanse ritmes (biologische ritmes), zoals het slaap-waakritme en de lichaamstemperatuur.^{3, 5, 6, 15} Melatonine vertelt het lichaam als het ware wanneer het dag en wanneer het nacht is.¹⁶ Een verstoorde melatonine balans zou daarom de oorzaak kunnen zijn van verschillende slaapstoornissen of vermoeidheidsklachten.

Uit verschillende studies is gebleken dat de toename van de productie van melatonine in de vroege avond overeenkomt met het slaperige gevoel dat mensen 's avonds krijgen. Melatonine opent de zogenaamde slaappoort.⁵ In de loop van de nacht daalt de melatonineproductie. Het ontwaken 's morgens vroeg is echter niet het gevolg van een dalende hoeveelheid melatonine. Er is sprake van een gekoppeld systeem van twee zogenaamde "oscillatoren"¹, de avond "oscillator" (melatonineproductie) en de ochtend "oscillator", die een functie heeft bij het ontwaken. Hoe dit precies werkt is nog onbekend.⁷²

Daarnaast lijkt melatonine invloed te hebben op het immuunsysteem, waarschijnlijk ook als gevolg van een goede nachtrust. Melatonine zou het immuunsysteem kunnen versterken/stimuleren.¹¹

¹ Oscilleren betekent schommelen, slingeren

3. Van voedingssupplement tot geneesmiddel

3.1. Geschiedenis

Sinds 1980 is er onderzoek gedaan naar de effecten van melatonine toediening op de slaap. In bepaalde doseringen zou melatonine slaap kunnen induceren en zou het bij patiënten met het 'delayed sleep phase syndrome' een effectieve en eenvoudige behandeling zijn. Ook zou melatonine een uitkomst zijn voor ploegendiensten en jetlag. Verder zou melatonine het verouderingsproces kunnen vertragen, kanker kunnen voorkomen en een gunstige invloed kunnen hebben op het cholesterolgehalte, de bloeddruk en de aanmaak van stresshormonen.¹⁷ Dit soort gegevens hebben wereldwijd geleid tot grote afzetten van melatonine, in hoeveelheden van 2,5-3 mg per doseringseenheid.¹⁷ Verschillende tijdschriften, kranten, e.d. hebben geschreven over de positieve effecten van melatonine. Twee Amerikaanse artsen hebben in 1995 zelfs een boek geschreven met als titel: "The Melatonin Miracle". Melatonine was hard op weg om een soort wondermiddel te worden. In de Verenigde Staten hebben de verkopen van melatonine die van vitamine C al overtroffen.¹⁸

Vanaf 1994 tot april 1996 was melatonine ook in Nederland vrij verkrijgbaar, in hoeveelheden van 2,5-3 mg per doseringseenheid.¹⁷ Echter het grootschalige ongecontroleerde gebruik werd de wetgevende instanties te gortig. Met als gevolg dat melatonine is geclassificeerd als geneesmiddel 'door de aard van de stof'. Dit betekent dat melatonine niet meer zonder enige controle op de kwaliteit vrij verkocht mag worden. Vanaf 1 april 1996 mag elk preparaat met melatonine pas in de handel worden gebracht na registratie als geneesmiddel.¹⁸ Een registratie (handelsvergunning) kan echter pas verkregen worden na uitvoerig onderzoek naar de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van melatonine. Omdat melatonine al zo lang geleden is ontdekt, kunnen farmaceutische industrieën geen patent meer krijgen op deze stof en investeren ze ook niet in grootschalig onderzoek. Uitvoerig onderzoek naar bijwerkingen en lange-termijn effecten ontbreken dus. Bovendien is melatonine een relatief goedkoop middel. Hierdoor is het commercieel gezien niet interessant om melatonine te laten registreren. De praktijk is nu dat melatonine, hoewel niet wettelijk geregistreerd als geneesmiddel, in Nederland en sommige andere Europese landen toch uitsluitend verkrijgbaar is op recept en met een 'bewustzijnsverklaring' van een (gespecialiseerde) arts. In de apotheek wordt melatonine dan verwerkt tot capsules en tabletten. En omdat het om een niet geregistreerd geneesmiddel gaat, zit er bij de capsules of tabletten geen bijsluiter.¹⁹

Melatonine komt overal in de natuur voor, zowel bij zoogdieren als in planten. Zeer kleine hoeveelheden melatonine zijn o.a. te vinden in bananen, tomaten, augurken, kiwi's, kool, worteltjes, rode bieten, radijs, aardbeien, appels, rijst, gerst, mais, haver, ananas, asperges, uien en bonen. De firma Districare is op de markt gekomen met Melatomatine®, een vrij verkrijgbaar voedingssupplement dat een extract uit tomaten bevat waarin ten hoogste 0,1 mg melatonine zit.¹⁷ Ook synthetische melatonine preparaten waarin hooguit 0,1 mg melatonine zit zijn nog wel vrij verkrijgbaar en worden als voedingssupplement verkocht. Daarnaast is melatonine in hogere doseringen nog steeds vrij verkrijgbaar in het buitenland (met name in de Verenigde Staten) en via het Internet.

3.2. Toedieningsvormen

Er zijn veel verschillende melatonine preparaten verkrijgbaar (met name via het Internet): tabletten, capsules, sub linguale preparaten (onder de tong), tabletten met vertraagde afgifte, zuigtabletten en poeders. Bekende merken zijn o.a.: Ultra Snooze® (Kernpharm), Melatonine (Vital Cell Life) en Melatomatine® (Districare).

In Nederland kunnen op voorschrift van een arts in een apotheek capsules van 1 tot 5 mg melatonine eenvoudig bereid worden. De grondstof kan bij een aantal Nederlandse grondstofleveranciers ingekocht worden.^{9, 20}

3.3. Stabiliteit en houdbaarheid

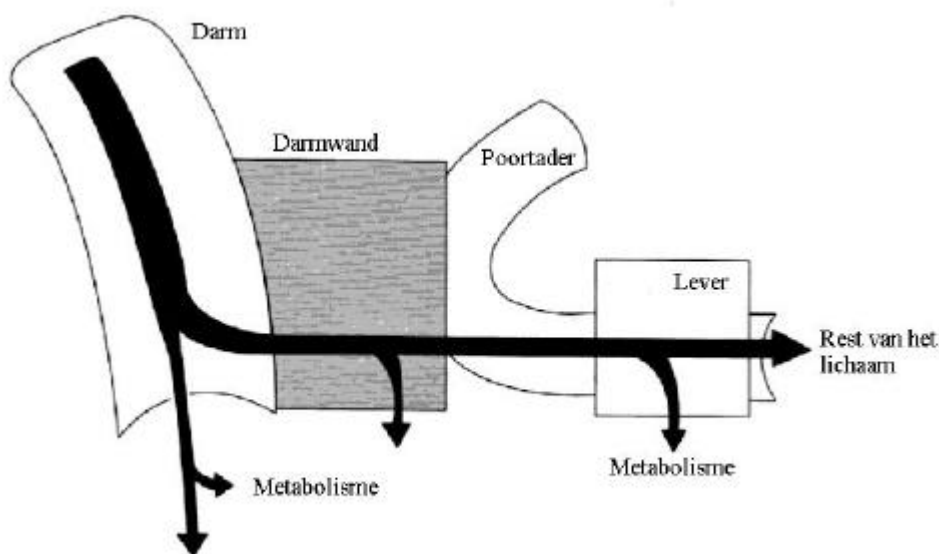
In de literatuur staat weinig vermeld over de stabiliteit van melatonine. Er waren tabletten in de handel als voedingssupplement (UltraSnooze[®], Kernpharm). Deze tabletten bevatten 2,5 mg melatonine. De houdbaarheid van deze tabletten was 3 jaar mits bewaard op een droge plek bij 15-25°C. Deze lange houdbaarheid bij kamertemperatuur is in tegenspraak met de eisen van bepaalde grondstofleveranciers (bijvoorbeeld Acros en Sigma), die adviseren om melatonine in de vriezer te bewaren.²⁰

In een aantal korte stabiliteitsonderzoeken bleek melatonine een stabiele stof. Als droge stof blijft de grondstof stabiel gedurende 24 uur bij 80°C. Capsules met 5 mg melatonine kunnen 2 jaar lang bewaard blijven bij 45°C met een verlies van niet meer dan 5% melatonine.^{5, 20}

3.4. Absorptie, biologische beschikbaarheid en eliminatie

Voordat een tablet of capsule met melatonine effect zal hebben, zal het eerst opgenomen moeten worden in de algemene bloedcirculatie. Hiertoe moet melatonine eerst in de dunne darm worden geabsorbeerd en de lever passeren. Na absorptie door de darmwand komt melatonine in de poortader terecht, de ader die het bloed (met voedingsstoffen en/of geneesmiddelen) naar de lever voert. In de lever ondergaat het middel metabolisme (afbraak door enzymen, zodat het gereed is voor uitscheiding). Dit is het zogenaamde first-pass effect. De hoeveelheid die uiteindelijk in de algemene bloedcirculatie zal terechtkomen is daardoor een percentage van de hoeveelheid in de tablet of capsule.

De maat voor dit percentage is de zogenaamde *biologische beschikbaarheid*. Wanneer een geneesmiddel via een injectie (direct in de bloedbaan) wordt ingebracht is sprake van een biologische beschikbaarheid van 100%. Voor andere toedieningsvormen wordt de biologische beschikbaarheid als volgt bepaald: de hoeveelheid die via bijvoorbeeld een tablet of capsule uiteindelijk in de algemene bloedcirculatie terechtkomt wordt gedeeld door dezelfde hoeveelheid wanneer die rechtstreeks in de bloedcirculatie wordt geïnjecteerd. Een biologische beschikbaarheid van 80% wil dan zeggen dat van een 5 mg tablet 80% van de totale hoeveelheid (= 4 mg) ook daadwerkelijk in het bloed terechtkomt. Bij een lage biologische beschikbaarheid zal slechts een klein deel van de dosis in het circulerende bloed terechtkomen. Voor een hoge biologische beschikbaarheid is een goede absorptie noodzakelijk. Een slechte opname door de darmwand of metabolisme in de darm zelf kan een oorzaak zijn voor verlies van geneesmiddel. In figuur 6 is te zien welke route melatonine doorloopt vanaf de absorptie in de darmen tot de opname in het bloed.



Figuur 6: absorptie van een geneesmiddel uit de darmen. Uit: "Clinical pharmacokinetics"
M.Rowland, T.N. Tozer, 3e ed. 1995 (uitgever: Williams & Wilkins)

De biologische beschikbaarheid van melatonine is dus sterk afhankelijk van de opname in de darm en metabolisme in de lever.^{3, 12, 20, 21, 22} Dit zijn factoren die zeer individueel zijn bepaald. In de literatuur zijn verschillende individuele waarden voor de biologische beschikbaarheid van orale preparaten melatonine gevonden, variërend van 3 tot 76%.^{4, 20, 21} Zowel afbraak in de lever als een slechte absorptie in de darm zijn debet aan een lage biologische beschikbaarheid. Na inname wordt de maximale melatonine concentratie in de algemene bloedcirculatie bereikt na 0,5 tot 2,5 uur. Ook de opnamesnelheid varieert dus van persoon tot persoon.⁴

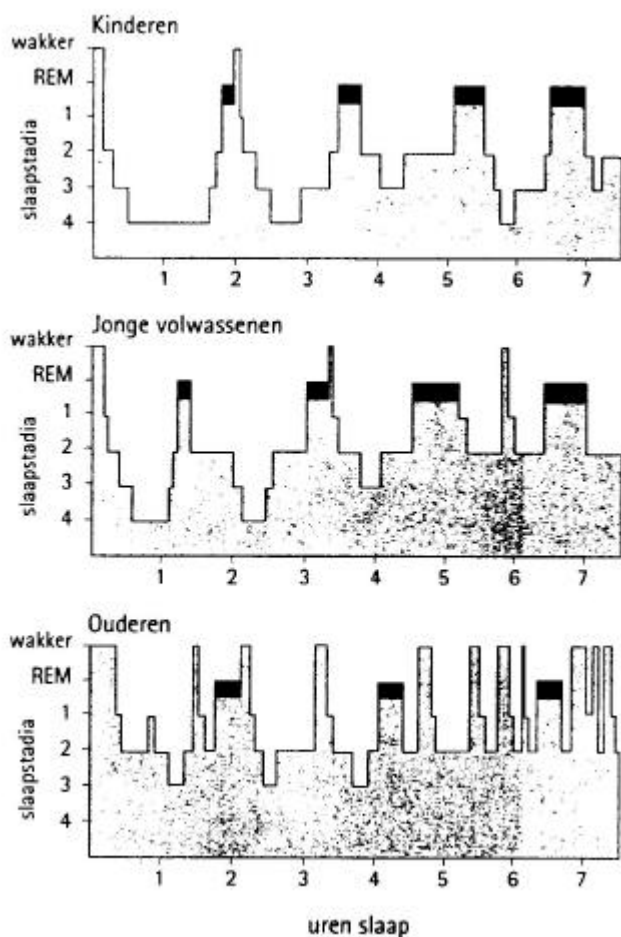
Melatonine wordt bij de meeste personen binnen 12 uur uitgescheiden (via de nieren). De gemiddelde halfwaarde tijd bedraagt 30-45 minuten. Dit betekent dat het lichaam in 30-45 minuten de helft van de hoeveelheid melatonine in het lichaam heeft uitgescheiden. Van de resterende melatonine in het lichaam wordt in 30-45 minuten weer de helft uitgescheiden, enzovoort.⁴ Hierin blijken echter ook grote individuele verschillen te bestaan (factor 25-30).¹⁴

4. Ziektebeelden

In dit hoofdstuk zal een aantal ziektebeelden, waarbij melatonine gebruikt kan worden, behandeld worden. Deze ziektebeelden zijn tevens van toepassing op een aantal personen uit de enquête.

4.1. Slaapstoornissen

Een van de meest tijdrovende en daarmee wellicht een van de belangrijkste processen in het lichaam is het slapen. Tegenwoordig worden vijf slaapstadia onderscheiden (zie figuur 7). Wie net in slaap is gevallen zit in stadium 1. Daarna volgen de stadia 2, 3 en 4. De slaap in stadium 4 is het diepst. Na stadium 4 volgt de REM-slaap. REM is de afkorting van 'rapid eye movements' en heeft betrekking op het meest in het oog springende kenmerk van dit stadium, het optreden van snelle oogbewegingen. Tijdens de REM-slaap wordt er het meest gedroomd. Na de REM-slaap wordt de cyclus opnieuw doorlopen, zij het minder volledig, tot het moment van ontwaken.¹⁰



Figuur 7: slaappatroon bij gezonde kinderen, jonge volwassenen en ouderen. REM-slaap ¹⁰

Gemiddeld zouden mensen ongeveer eenderde van hun leven in bed door moeten brengen, maar het belang van een goede nachtrust wordt steeds vaker onderschat. Ook de huidige maatschappij stelt eisen die voor sommige mensen niet vol te houden zijn. Een goede nachtrust zorgt voor energie, een goede afweer en lichamelijk en emotioneel herstel. In de literatuur is een experiment beschreven waarbij bepaalde slaapstadia werden verwijderd bij proefpersonen. Dit werd gedaan door de proefpersonen wakker te maken, zodra een bepaald stadium was bereikt. De proefpersonen die tijdens hun slaap niet in stadium 4 terecht waren gekomen, klaagden de volgende dag over fysieke uitputting. De non-REM slaap (stadium 1 t/m 4) en met name stadium 4 van de slaap is waarschijnlijk noodzakelijk om van vermoeidheid te herstellen.⁸

Verwijdering van de REM slaap leidde tot emotionele veranderingen, irritatie, spanning en gebrek aan concentratie. In de nacht na het experiment vond een 'reboundeffect' plaats: de REM slaap werd ingehaald. Er lijkt dus een biologische behoefte te zijn aan REM slaap. Onrustige mensen bleken meer REM slaap nodig te hebben.⁸

Slaapstoornissen komen voor bij ongeveer eenderde van alle patiënten die de huisarts bezoeken. Vaak gaan ze gepaard met slecht functioneren overdag. In tabel 1 staat aangegeven om wat voor klachten het gaat.¹⁰

Tabel 1: frequentie van slaapproblemen bij patiënten die de huisarts bezoeken

Moeite met in slaap komen	Moeite met doorslapen	Te vroeg wakker worden	Te veel slapen	Een of meer slaapproblemen
16,1%	19,4%	11,3%	6,2%	34,0%

Deze in Groningen verzamelde gegevens zijn ontleend aan de WHO Collaborative Study on Psychological Problems in General Health Care

Slaapproblemen komen meestal niet alleen. Uit onderzoek blijkt dat ongeveer 50% van de patiënten met slaapproblemen een psychiatrische ziekte heeft. Van de patiënten met slaapproblemen en een psychiatrische ziekte heeft $\pm 30\%$ een depressie, $\pm 20\%$ een angststoornis en $\pm 15\%$ alcoholproblemen. De helft van de patiënten met slaapproblemen heeft een lichamelijke ziekte en ruim de helft van alle patiënten met slaapproblemen én een psychiatrische ziekte heeft ook nog een of meer lichamelijke ziekten. Al met al blijkt dat er slechts bij een kwart van alle patiënten met slaapproblemen geen sprake is van psychiatrische en/of lichamelijke klachten.¹⁰

In dit onderzoek komen zowel een specifiek slaapprobleem als gecombineerde slaapproblemen aan bod. Het delayed sleep phase syndrome is een specifiek slaapprobleem, waarbij het slaap-waakritme is verstoord. Het chronische vermoeidheidssyndroom en fibromyalgie zijn ziektebeelden die vaak gepaard gaan met slaapproblemen.

4.2. Het chronische vermoeidheidssyndroom

Het chronische vermoeidheidssyndroom (CVS), ook wel myalgische encephalomyelitis (ME) genoemd, is een ziekte die gekenmerkt wordt door ernstige vermoeidheid en die het lichamelijk en geestelijk functioneren beïnvloedt. Daarnaast heeft vrijwel iedere CVS patiënt pijnklachten (spierpijn, hoofdpijn, gewrichtspijn) en komen concentratie- en geheugenklachten ook erg vaak voor. Tevens kunnen klachten en verschijnselen optreden die verband houden met stoornissen van het zenuw- en hart/ vaatstelsel, hormonen en het afweersysteem (immuunsysteem).^{23, 24} De oorzaak van het chronische vermoeidheidssyndroom is nog onduidelijk. Het syndroom is in 1992 als ziekte erkend door de World Health Organization (WHO) en opgenomen in de internationale ziekteclassificatie.²³ Een prevalentie-onderzoek uitgevoerd in 1999 in Nederlandse huisartspraktijken leverde een schatting op van 27.000 CVS patiënten in Nederland. Dit is bijna 1 op de 500 mensen.²⁵ Onderzoek naar CVS onder de algemene bevolking is in Nederland niet verricht, maar zou waarschijnlijk tot een nog hogere schatting van de prevalentie leiden aangezien niet alle CVS patiënten bij de huisarts bekend zijn. CVS komt 3 maal zo vaak voor bij vrouwen dan bij mannen. De diagnose wordt gesteld op basis van criteria. De meest gebruikte criteria zijn de criteria uit de consensusdefinitie van het Amerikaanse Center for Disease Control (CDC) uit 1994. De CDC hanteert 2 hoofdcriteria en 8 nevcriteria. Om de diagnose te kunnen stellen moet aan beide hoofdcriteria en tenminste 4 nevcriteria voldaan worden.^{24, 26}

Hoofdcriteria:

- Vermoeidheid die langer dan 6 maanden maar niet het leven lang bestaat, niet het gevolg is van aanhoudende inspanning, niet in belangrijke mate wordt verlicht door rust en resulteert in een belangrijke vermindering van het vroegere niveau van beroepsmatig, sociaal of persoonlijk functioneren;
- Andere oorzaken voor de chronische vermoeidheid moeten zijn uitgesloten.

Nevencriteria:

- Zelfgerapporteerde vermindering van het korte termijn geheugen of concentratieproblemen;
- Koorts;
- Zere keel;
- Gevoelige hals- of okselklieren;
- Spierpijn of gewrichtspijn zonder zwelling of roodheid;
- Hoofdpijnen;
- Slaapklachten;
- Malaiseklachten na inspanning die langer dan 24 uur duren.

Elk van bovenstaande klachten moet tenminste 6 achtereenvolgende maanden aanwezig zijn geweest (continu of in perioden).

4.2.1. Mogelijke oorzaken van CVS

Wereldwijd bestaan er vele theorieën over de oorzaak/oorzaken van CVS. Sinds de jaren tachtig zijn wetenschappers actief bezig met het onderzoeken van de ziekte. Regelmatig vinden er internationale wetenschappelijke congressen plaats. Dit heeft nog niet geleid tot de vaststelling van de oorzaak, maar heeft wel enig licht geworpen op factoren die mogelijk een rol spelen bij het ontstaan en in stand houden van de ziekte. Vooralsnog gaat men er vanuit dat er geen sprake is van één oorzaak, maar van een samenspel van factoren. Er zijn geen aanwijzingen gevonden dat CVS besmettelijk is. Ook is niet bekend of er een erfelijke aanleg is voor CVS. Wel is bekend dat er binnen bepaalde families meerdere familieleden lijden aan de ziekte. Hier is echter nog geen verklaring voor gevonden.²⁵

Virusinfecties

Een van de belangrijkste hypothesen is (geweest) dat een persisterende virusinfectie de klachten zou veroorzaken.^{25, 26} Er zijn meerdere redenen waarom het chronische vermoeidheidssyndroom in verband wordt gebracht met infectieziekten. Het eerste argument is dat de klachten vaak beginnen nadat men een griepachtige ziekte heeft gehad. Ten tweede bestaan de klachten vaak reeds langere tijd. Ten derde doen enkele symptomen zoals het 's nachts zweten en een licht verhoogde lichaamstemperatuur denken aan een infectie.²⁷ In de literatuur zijn verschillende virussen beschreven die in verband worden gebracht met het chronische vermoeidheidssyndroom, voor deze hypothese zijn echter nog geen harde bewijzen gevonden.^{23, 28}

Immuunsysteem

Een andere veronderstelling is dat het immuunsysteem niet goed reageert op virusinfecties.²⁶ Er is een groot aantal immunologische afwijkingen bij het chronische vermoeidheidssyndroom beschreven, maar deze zijn vaak tegenstrijdig. De meest voorkomende immunologische afwijking is het verminderd celdodend vermogen van 'natural killer' (NK) cellen. Deze cellen zijn nodig voor de afweer van ziekteverwekkers.²⁷ In het bloed van CVS-patiënten zijn verhoogde waarden van twee stoffen gemeten die ervoor kunnen zorgen dat er een afweerreactie in gang wordt gezet. Deze twee stoffen heten 2-5A oligonucleotiden en ribonuclease L. De verhoogde activiteit van ribonuclease kan zorgen voor vermoeidheid, spierpijn, spierzwakte en andere klachten van het CVS.⁷⁵

Een andere hypothese gaat uit van een ongeremde afweerreactie. Het immuunsysteem lijkt in eerste instantie normaal op het binnendringen van een bacterie of virus te reageren. De afweerreactie wordt echter niet gestopt na het vernietigen van deze indringer, het lichaam vecht dus tegen een tegenstander die er niet (meer) is. De patiënt is constant veel energie kwijt aan deze immuunreactie en is als gevolg daarvan moe. Ook is het mogelijk dat de stoffen die onder invloed van de doorgaande immuunreactie gevormd worden, zich tegen het eigen lichaam keren.^{29, 30}

In goed gecontroleerde onderzoeken konden deze hypothesen evenmin bevestigd worden. De immunologische afwijkingen die in sommige onderzoeken worden gevonden, blijken niet specifiek voor CVS patiënten en zijn bij de meerderheid van de CVS patiënten afwezig.²⁵

Ook voor andere somatische hypothesen, zoals allergieën, amalgaam in tandvullingen, voedselintoleranties en afwijkingen in het centrale zenuwstelsel, is nog geen concreet bewijs gevonden.²⁵

Afwijkingen in de spieren

Een groot aantal onderzoekers heeft de mogelijkheid van een defect in de spieren onderzocht als verklaring voor de moeheid bij CVS. Afwijkingen in het functioneren van mitochondriën (de energiefabrieken van de cel), afwijkingen in de spiermembraan, overheersing van het type II fibril (een spiervezel) en een lagere inspanningstolerantie zijn onder meer beschreven.^{27, 28}

Afwijkingen in de hormoonregulatie

Er bestaat een aantal beschrijvingen van afwijkingen in het hormonale regelsysteem (de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as). De hypothalamus en de hypofyse zijn de belangrijkste hersencentra die de hormoonhuishouding regelen. Bij CVS patiënten is een lagere concentratie van het bijnierschorshormoon cortisol aanwezig, wat vermoedelijk verband houdt met een stoornis in de hypothalamus die de productie van cortisol in de bijnieren regelt. De lagere concentraties cortisol kunnen mogelijk een verklaring zijn voor een aantal van de lichamelijke en psychische verschijnselen bij CVS. Zo helpt cortisol om allergische reacties en afweerreacties tegen het eigen

lichaam te onderdrukken en beter bestand te zijn tegen stress (cortisol wordt ook wel aangeduid als het stresshormoon). Een hypothese is dat de verstoring van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as een gevolg kan zijn van een kort durende infectie, die gepaard kan gaan met stress. De verstoring kan lang nadat de infectie verdwenen is blijven bestaan.²⁷

Psychologische factoren

Uit meerdere onderzoeken wordt duidelijk dat psychologische factoren op de een of andere manier van belang zijn bij chronische vermoeidheidsklachten. Veel CVS patiënten klagen over geheugen- en concentratieproblemen. Het merendeel is vergeetachtig en kan moeilijk de aandacht lang op iets gericht houden. In een onderzoekssituatie zijn deze klachten moeilijk te onderzoeken, mede door de diversiteit aan meetmethoden. Verder is het de vraag of psychologische problemen direct worden veroorzaakt door het chronische vermoeidheidssyndroom of dat ze een gevolg zijn van de vermoeidheidsklachten.²⁷

Psychiatrische diagnoses

Een relatief groot aantal onderzoeken gaat over de psychiatrische diagnostiek bij CVS. Het percentage patiënten met CVS waarbij ooit een psychiatrische diagnose is gesteld varieert tussen de 50 en 80%. Vele symptomen van het chronische vermoeidheidssyndroom komen overeen met symptomen behorend bij psychiatrische diagnoses. Met name de hypothese dat het eigenlijk gaat om een depressie komt in de literatuur veel naar voren.^{25, 27, 28} Toch is de overlap tussen depressie en CVS beperkt. Uit onderzoek blijkt dat slechts 10 tot 30% van de CVS patiënten depressief is. Bovendien is de depressie bij CVS patiënten vaak minder ernstig dan bij psychiatrische patiënten. In een dubbelblind gecontroleerd onderzoek bleek ook dat het effect van het antidepressivum fluoxetine geen gunstig effect had op de klachten van CVS patiënten. Dit zou kunnen betekenen dat de depressieve klachten van CVS patiënten van een andere aard zijn dan die van depressieve patiënten. Een depressie biedt daarom onvoldoende verklaring voor CVS.²⁵

Stress

Uit verschillende onderzoeken komt naar voren dat stress of stressvolle gebeurtenissen een rol kunnen spelen bij het ontstaan van de klachten. Bij chronische stress wordt er een groot beroep gedaan op de bijnier. De bijnier raakt door de aanmaak van grote hoeveelheden cortisol en adrenaline uitgeput. Verder zou stress (maar ook een depressie) een negatieve invloed op het immuunsysteem kunnen hebben. Hierdoor wordt de mens gevoeliger voor infecties. Ook is het mogelijk dat de hormonenhuishouding van slag raakt (met name bij burnout).^{28, 31}

Initiërende, instandhoudende en faciliterende factoren

Wanneer een lichamelijke verklaring (bijvoorbeeld een virusinfectie) voor de klachten ontbreekt, betekent dat niet dat er geen lichamelijk beginpunt van de klachten kan zijn. Wellicht is een lichamelijke factor voor een deel van de CVS patiënten de directe aanleiding voor het ontstaan van de klachten geweest. Dit worden initiërende factoren genoemd.²⁵

Volgens sommige onderzoekers zijn er ook factoren die de klachten mede in stand zouden kunnen houden (bijvoorbeeld: geen (h)erkenning door de huisarts, een pessimistische kijk op de aandoening, lichamelijke attributies, gebrek aan sociale steun).²⁵

Tot slot kunnen er ook factoren bestaan die iemand vatbaar maken voor het ontwikkelen van CVS: de faciliterende factoren (bijvoorbeeld: overactieve levensstijl, perfectionistische persoonlijkheid).^{24, 25} Al deze

factoren zouden volgens sommige onderzoekers een rol kunnen spelen bij het ontstaan of het instandhouden van de ziekte.

4.2.2. Behandeling

Voor CVS bestaat nog geen oorzakelijke behandeling. Hier wordt mee bedoeld dat er nog geen specifiek medicijn of specifieke therapie bestaat waarmee de aandoening te genezen is. Veel CVS patiënten zoeken dan ook naar verlichting van de symptomen met behulp van alternatieve geneeswijzen (acupunctuur, het gebruik van kruiden, etc). Ook de medische behandeling is vaak gericht op het voorkomen en verlichten van de meest voorkomende symptomen. Het aanslaan van een medische behandeling of alternatieve geneeswijze is per individu zeer verschillend.^{27, 28}

Een van therapieën die gericht is op symptoombestrijding is een therapie met melatonine. Slaapstoornissen en/of een verstoord slaap-waakritme komen geregeld voor bij CVS patiënten. Omdat melatonine een belangrijke rol speelt bij de regulering van het slaap-waakritme van een mens, wordt melatonine geregeld voorgeschreven aan CVS patiënten. Melatonine zou het slaap-waakritme kunnen normaliseren en tevens effect hebben op de slaapkwaliteit.

4.3. Het delayed sleep phase syndrome

Het delayed sleep phase syndrome (DSPS) is voor het eerst beschreven in 1979 als een slaapstoornis, waarbij het tijdstip van inslapen en ontwaken is vertraagd. De ICSD (International Classification of Sleep Disorders) heeft enkele criteria vastgesteld voor de definitie en diagnose van DSPS en heeft DSPS gedefinieerd als een aandoening waarbij het tijdstip van inslapen en ontwaken is vertraagd in relatie tot de gewenste tijd: het slaap-waakritme is verschoven. Een DSPS patiënt kan bijvoorbeeld pas om 4 uur 's nachts in slaap vallen en wordt pas om 12 uur 's middags wakker. Om deze reden kunnen DSPS patiënten vaak niet voldoen aan de eisen die werk of studie stelt. De patiënten slapen wel goed nadat zij in slaap zijn gevallen. Dit in tegenstelling tot patiënten met in- en doorslaapstoornissen bij wie de slaapopbouw verstoord is en die 's morgens niet uitgerust wakker worden.^{5, 32, 33, 34, 35}

Bij DSPS loopt de biologische klok, die het tijdstip van inslapen en ontwaken bepaalt, als het ware achter. Zolang de patiënt zijn leefwijze kan aanpassen aan zijn biologische klok is er niets aan de hand en kan hij normaal functioneren. Meestal echter verhinderen prikkels van buiten of de maatschappij, de patiënt met DSPS zich aan te passen aan zijn biologische klok. Het gevolg is dat de patiënt te kort slaapt omdat hij te vroeg moet opstaan. Vaak neemt de patiënt zijn toevlucht tot een inslaapmiddel en soms alcohol. Het te kort slapen leidt tot allerlei stoornissen in het functioneren overdag (prikkelbaarheid, slaperigheid, hoofdpijn, etc.)^{34, 35} DSPS wordt soms ook wel 'een chronische jetlag' genoemd.

De diagnose DSPS wordt gesteld wanneer aan vier criteria wordt voldaan. Ten eerste moeten tekenen van verschuiving van de biologische klok gedurende ten minste 12 maanden aanwezig zijn (de melatonine productie komt te laat op gang). Ten tweede zijn er geen medische, psychosociale, omgevings-, of psychiatrische factoren die de symptomen kunnen verklaren. Verder zijn er geen lichamelijke afwijkingen en is er een ongestoorde slaapopbouw.³⁴

4.3.1. Mogelijke oorzaken van DSPS

Geschat wordt dat zo'n 5-10% van de patiënten met inslaapproblemen aan DSPS lijdt.³⁵ Het ontstaan van DSPS kan afhankelijk zijn van vele factoren, zoals leefstijl, karakter, persoonlijkheid en erfelijke eigenschappen. Het komt bij mannen ongeveer tienmaal vaker voor dan bij vrouwen. Er is niet één specifieke oorzaak die het syndroom kan verklaren. Bij ongeveer de helft van het aantal mensen met deze aandoening beginnen de klachten tijdens de jeugd of de puberteit.^{5, 34} Het niet goed functioneren van de biologische klok (de suprachiasmatische nucleus) wordt gezien als een mogelijke oorzaak voor het ontstaan van DSPS, maar de precieze pathofysiologie is nog niet duidelijk. Verder zouden virusinfecties, stress, angst, whiplash, alcohol, een verminderd gezichtsvermogen en hormonale afwijkingen een rol kunnen spelen bij het ontstaan van DSPS.³⁶

4.3.2. Behandeling

Er is een aantal behandelingsmogelijkheden. In de eerste plaats is dat chronotherapie. Dit is een therapie waarbij de bedtijd systematisch iedere nacht drie uur later wordt verschoven, totdat het gewenste tijdstip van inslapen is bereikt. Deze aanpak is voor een groot deel afhankelijk van de therapietrouw en motivatie van de patiënt en heeft daardoor een lage kans van slagen. Ook vallen patiënten vaak weer terug in het oude patroon, waardoor deze therapie niet vaak wordt toegepast.^{34, 35, 37}

Een andere mogelijkheid is de zogenaamde lichttherapie. Deze therapie is succesvol gebleken bij mensen die in ploegendiensten werken. Het blootstellen van de patiënt aan fel licht in de ochtend en het ontwijken van licht in de avond zou kunnen bijdragen aan het vervroegen van de slaaptijd. Licht remt immers de melatonine productie.^{34, 37}

Tot slot wordt in de literatuur ook toediening van melatonine genoemd. Melatonine zou, mits op het juiste moment ingenomen, de slaaperiode kunnen verschuiven naar een vroeger tijdstip.^{34, 35, 37}

4.4. Fibromyalgie

Fibromyalgie (FM) betekent letterlijk pijn in spieren en bindweefsel.^{38, 39} Pijn is het belangrijkste symptoom van fibromyalgie. De pijn gaat gepaard met stijfheid en gevoeligheid rond de gewrichten, spieren en pezen, vooral in nek, schouders, bovenarmen en benen. De pijnklachten nemen dikwijls toe bij koud en vochtig weer, bij vermoeidheid, bij ongewone of overmatig inspanningen en bij emotionele stress. Door de toenemende pijnklachten ontstaat er nog meer stress, waardoor een vicieuze cirkel ontstaat van pijn – stress – pijn.

Slaapstoornissen met extreme vermoeidheid is een ander niet onbelangrijk symptoom. Slaapstoornissen worden gemeld door 60-90% van de FM patiënten en gaan meestal gepaard met vermoeidheid bij het opstaan. Ook ochtendstijfheid is een frequent voorkomende klacht. Doordat de spieren 's nachts niet voldoende ontspannen, ervaart de patiënt 's morgens een gevoel van stijfheid.⁴⁰

Andere klachten bij fibromyalgie zijn hoofdpijn, maagdarmklachten en concentratieproblemen. Bij de diagnose spelen ook de zogenaamde 'tender points' (gevoelige punten) een belangrijke rol. Deze tender points bevinden zich over het gehele lichaam en zijn bij fibromyalgie patiënten zeer gevoelig.³⁹

Fibromyalgie komt bij ongeveer 2% van de bevolking voor en vaker bij vrouwen dan bij mannen.^{38, 39} Fibromyalgie wordt meestal ten onrechte geclassificeerd als een reumatische spieraandoening, omdat een van de meest voorkomende symptomen bij FM patiënten de chronische pijnlijke spieren zijn. Bij fibromyalgie is echter geen sprake van ontstekingen en vergroeiingen, een belangrijk kenmerk van reuma.^{39, 40} Tegenwoordig wordt de aandoening vaak geclassificeerd als een vorm van het disfunctioneren van neurotransmitters (disfunctioneren van het centraal zenuwstelsel).^{38, 39}

4.4.1 Oorzaak en behandeling

De oorzaak van fibromyalgie is niet bekend. Er lijkt echter een genetische predispositie (voorbeschiktheid) te bestaan die in combinatie met een 'trigger' gebeurtenis, zoals een ziekte of een ongeluk, het ontstaan van FM bevordert.³⁹

Net als bij het chronische vermoeidheidssyndroom is een therapie meestal gericht op het bestrijden van symptomen. In sommige studies wordt beweerd dat een laag gehalte aan melatonine een oorzaak kan zijn van verschillende symptomen van FM (slaapproblemen, vermoeidheid).^{41, 42} Om deze reden wordt melatonine vaak gebruikt door FM patiënten.

4.5. Jetlag en ploegendiensten

Zoals beschreven in hoofdstuk 2 bevindt de interne klok (biologische klok) zich in de suprachiasmatische nucleus (SCN). Deze zorgt ervoor dat melatonine in een periodisch ritme van ongeveer 24 uur wordt afgegeven.^{2, 5, 9} De SCN werkt in zijn ritme geheel onafhankelijk van het lichaam. Met de factor tijd houdt de SCN dus geen rekening. Wel zorgt de SCN ervoor dat de interne klok gelijk gezet wordt met het verloop van het (dag)licht.⁹ Bij ploegendiensten en reizen door tijdzones wordt de klok in de buitenwereld verzet, terwijl de biologische klok gelijk blijft. Hierdoor raakt de biologische klok van slag. Het gevolg is een aantal klachten zoals slapeloosheid 's avonds, vermoeidheid overdag, prikkelbaarheid, maagdarmklachten, hoofdpijn, desoriëntatie, slecht slapen en gebrek aan concentratie. Er is een grote individuele spreiding in het aantal en de ernst van de klachten.⁹ Bij jetlag kan in het algemeen gesteld worden dat de klachten toenemen naarmate de reiziger ouder is en meer tijdzones doorkruist. Bij vluchten naar het oosten is het belangrijkste probleem het inslapen, bij vluchten naar het westen het vroege ontwaken. Het lichaam lijkt zich beter aan te passen bij vluchten van oost naar west dan omgekeerd. Dit komt omdat de biologische klok van zichzelf een omlooptijd heeft die wat langer is dan 24 uur en zich dus makkelijker aanpast aan een verlenging dan aan een verkorting van de dag.⁹

Om minder hinder van een jetlag te ondervinden is het in de eerste plaats goed te proberen enige dagen vóór een belangrijk evenement plaatsvindt, op de plaats van bestemming aan te komen. Verder kan het wijzigen van de tijden van bepaalde 'Zeitgebers' (omgevingsprikkels die de biologische klok kunnen beïnvloeden) de aanpassing van de biologische klok aan een nieuwe tijdzone versnellen. Een voorbeeld hiervan vormen de etenstijden en het soort voedsel dat wordt genuttigd. Energierijke eiwitten moeten gegeten worden op het moment dat het lichaam het signaal moet krijgen dat er activiteiten moeten worden ondernomen (als 'ontbijt') en slaapverwekkende koolhydraten, zoals spaghetti, moeten gegeten worden op het moment dat het lichaam het signaal moet krijgen dat het tot rust moet komen alvorens te gaan slapen (als 'avondmaaltijd'). Een andere methode om de aanpassing van de biologische klok te versnellen, is het blootstellen van het lichaam aan daglicht of zeer helder kunstlicht op specifieke tijdstippen.⁹

Bij wie de niet-medicamenteuze behandeling weinig effect heeft, lijkt een therapie met melatonine een alternatief. Zowel bij jetlag als bij ploegendiensten lijkt melatonine het biologische ritme te kunnen verschuiven.^{9, 43}

4.6. Cachexie en kanker

Cachexie is een progressieve, lichamelijke achteruitgang en vermagering. Cachexie komt vaak voor bij kankerpatiënten en wordt gekarakteriseerd door anorexia, vermagering, gewichtsverlies, slapte, vermoeidheid, een verminderd prestatievermogen en een verzwakt immuunsysteem.^{44, 45}

De precieze oorzaak en het verloop van de aandoening zijn nog niet geheel duidelijk. Wel blijken metabole, hormonale en afweerstofgerelateerde afwijkingen een rol te spelen bij het ontstaan van deze aandoening.^{44, 45}

Melatonine zou een positief effect hebben op bepaalde klachten van cachexie, en zou zelfs tumorgroei bij kankerpatiënten kunnen remmen.

5. Resultaten van de enquête

In totaal hebben 45 personen meegewerkt aan het onderzoek. Deze personen hebben schriftelijk of telefonisch een vragenlijst ingevuld. De belangrijkste uitkomsten zijn in onderstaande tabellen samengevat. Ruwe data zijn opgenomen in bijlage 3.

5.1. Persoonskenmerken en gezondheidssituatie

Tabel 2: algemene persoonskenmerken

	Aantal personen	%
<u>Geslacht</u>		
Man	12	26,7
Vrouw	33	73,3
<u>Leeftijd</u>		
0 – 10 jaar	1	2,2
11 – 20 jaar	2	4,4
21 – 30 jaar	6	13,3
31 – 40 jaar	8	17,8
41 – 50 jaar	17	37,8
51 – 60 jaar	9	20,0
61 – 70 jaar	2	4,4
<u>Burgerlijke staat</u>		
Gehuwd/samenwonend/lat	28	62,2
Alleenstaand/gescheiden/weduw(e)(naar)	13	28,9
Overig	4	8,9
<u>Hoogst voltooide opleiding</u>		
Lagere school	1	2,2
Mavo, mulo, ulo	2	4,4
Havo	4	8,9
Vwo	3	6,7
Mbo	10	22,2
Hbo, universiteit	25	55,6
<u>Arbeidsomstandigheden</u>		
Betaald werk fulltime	2	4,4
Betaald werk parttime (& evt. Arbeidsongeschikt)	9	20,0
Gepensioneerd/vervroegd pensioen	3	6,6
Arbeidsongeschikt	25	55,6
Ziektewet	2	4,4
Werkloos	1	2,2
Anders	3	6,6

Uit tabel 2 blijkt dat het grootste deel van de personen die hebben meegedaan aan het onderzoek van het vrouwelijke geslacht zijn, tussen de 30 en 60 jaar oud, hbo of universiteit hebben afgerond en arbeidsongeschikt zijn.

Tabel 3: gezondheidssituatie van de ondervraagden (op het moment van de enquête)

	Aantal personen	%
<u>Personen* met</u>		
Chronische vermoeidheidssyndroom (CVS)	28	62,2
delayed sleep phase syndrome (DSPS)	16	35,6
Fibromyalgie (FM)	13	28,9
een andere chronische ziekte of aandoening	26	57,8
<u>Overige personen</u>	12	26,7

* Op een persoon kunnen meerdere aandoeningen van toepassing zijn

Uit tabel 3 blijkt dat op het merendeel van de geënquêteerden het chronische vermoeidheidssyndroom van toepassing is.

5.2. Melatonine: aanschaf, indicatie, gebruik

Tabel 4: aanschaf van melatonine

	Aantal personen	%
<u>Hoe in aanraking gekomen met melatonine?</u>		
Via een arts	23	51,1
Via een vriend, vriendin, bekende of familie	4	8,9
Via het Internet	4	8,9
Via de krant, een tijdschrift, o.i.d.	11	24,4
Via de apotheker of de drogist	2	4,4
?	1	2,2
<u>Waar is de melatonine verkregen?</u>		
Apotheek	30	66,7
Drogist	4	8,9
Internet	5	11,1
Bij een groothandel	2	4,4
Arts	4	8,9
<u>Was de melatonine op recept</u>		
Ja, op recept	29	64,4
Nee, niet op recept	16	35,6

Uit tabel 4 blijkt dat ongeveer 50% van de ondervraagden via een arts in aanraking is gekomen met melatonine. Tweederde van de ondervraagden heeft melatonine verkregen bij de apotheek. Bijna al deze personen kregen melatonine op recept.

Tabel 5: indicatie (reden van melatonine gebruik)

	Aantal personen	%
<u>Belangrijkste reden van gebruik</u>		
Onregelmatige diensten (ploegdiensten)	1	2,2
Slaapproblemen	40	88,9
Huidkanker	1	2,2
Concentratieproblemen	2	4,4
Hoofdpijn	1	2,2

Uit tabel 5 blijkt dat melatonine het meest wordt gebruikt bij slaapproblemen. Eén persoon had slaapproblemen als gevolg van een verstoorde melatonine balans. Door een zware hersenschudding na een ernstig auto-ongeval was de melatonine productie stil komen te liggen. Sinds het dagelijks gebruik van 5 mg melatonine is de kwaliteit van de slaap sterk verbeterd.

Iemand met onregelmatige diensten gebruikt sinds een jaar melatonine (met vertraagde afgifte) ongeveer 15 keer per maand. De dosering varieert van 6 mg (bij een ochtenddienst) tot 21 mg (bij een nachtdienst). Het effect is positief. Deze persoon valt gemakkelijk in slaap (ook na een nachtdienst) en de slaap is langer en dieper. Er zijn geen bijwerkingen gerapporteerd.

Eén persoon gebruikt melatonine voor huidkanker (melanoom) in een relatief hoge dosering van 25 mg per dag. Deze persoon lijdt ook aan fibromyalgie, maar hiervoor wordt de melatonine niet gebruikt. De gezondheidssituatie van deze persoon is duidelijk verbeterd door gebruik van melatonine. Als positieve effecten zijn genoemd: eerder inslapen, dieper slapen en ontspannen wakker worden. Ook zijn de fibromyalgie klachten verminderd. Wel heeft deze persoon soms moeite met wakker worden.

Twee personen hebben aangegeven melatonine te gebruiken voor een betere concentratie. Bij beide personen had melatonine een positief effect: de concentratie werd inderdaad verbeterd.

Verder heeft één persoon melatonine gebruikt voor ernstige nachtelijke hoofdpijnaanvallen, die een onregelmatige slaap tot gevolg hadden. Hierdoor ontstond een chronisch slaapttekort. Vlak voor het slapen werd 5 mg melatonine ingenomen. Helaas had melatonine niet het beoogde effect: door een algehele lichamelijke en psychische verslechtering is de therapie stopgezet.

Tabel 6: dosering, toedieningsvorm, tijdstip van inname, co-medicatie en effect

	Aantal personen	%	Verbetering slaap
<u>Dosering (per dag)</u>			
0,1 mg	2	4,4	2
0,2 mg	2	4,4	1
1,0 mg	3	6,7	2
1,5 mg	1	2,2	1
2,5 mg	4	8,9	2
3,0 mg	9	20,0	8
4,0 mg	1	2,2	0
5,0 mg	14	31,1	8
10,0 mg	2	4,4	1
12,0 mg	1	2,2	1
25,0 mg	1	2,2	1
?	5	11,1	2
<u>Toedieningsvorm</u>			
Tabletten	24	53,3	
Capsules	19	42,2	
Anders	1	2,2	
?	1	2,2	
<u>Tijdstip van inname</u>			
Vlak voor het slapen	7	15,6	4 (57%)
½ uur voor het slapen	12	26,7	7 (58%)
1 uur voor het slapen	7	15,6	6 (86%)
2 uur voor het slapen	6	13,3	4 (67%)
3 uur of langer voor het slapen	9	20,0	5 (56%)
Meerdere keren op één dag	2	4,4	1 (50%)
Tijdens de nacht	1	2,2	1 (100%)
?	1	2,2	0 (0%)
<u>Co-medicatie?</u>			
Ja	30	66,7	
Nee	15	33,3	

In tabel 6 is te zien dat er een grote spreiding bestaat in de hoeveelheid melatonine die per dag door de geënquêteerden wordt of werd gebruikt. Ook zijn er grote verschillen in het tijdstip van inname. Tweederde van de ondervraagden gebruikte tegelijkertijd naast melatonine ook een ander geneesmiddel (co-medicatie). Daarnaast zijn de resultaten weergegeven die een verband kunnen leggen tussen dosis, tijdstip en effectiviteit. Dit zijn de personen die in de laatste kolom staan weergegeven. Hieronder worden de positieve en negatieve reacties op melatonine verder uitgewerkt.

5.3. Positieve en negatieve reacties op melatonine

Tabel 7: effecten van melatonine

	Aantal personen	%
<u>Belangrijkste positieve effecten*</u>		
Beter slapen in het algemeen	28	62,2
Beter, eerder inslapen	24	53,3
CVS	4	
CVS/DSPS	5	
CVS/FM	4	
CVS/DSPS/FM	3	
DSPS	4	
FM	1	
Overig	3	
Beter doorslapen	9	20,0
Dieper slapen	5	11,1
Langer slapen	3	4,4
Eerder en uitgerust wakker worden	5	11,1
Minder nachtmerries	1	2,2
Meer uitgerust, energiek of alert zijn	11	24,4
Minder last van griep/hooikoorts	2	4,4
Minder last van een stemmingsveranderingen	3	6,7
Niet meer bedlegerig/in een rolstoel	2	4,4
Duidelijke verbetering algehele gezondheid	19	42,2
<u>Belangrijkste negatieve effecten*</u>		
Bijwerkingen	31	68,9
Duidelijke verslechtering algehele gezondheid	9	20,0
<u>Geen/weinig effect op slaap</u>	7	15,5
<u>Geen/weinig effect op algehele gezondheid</u>	16	35,5
? (zowel verbetering als verslechtering)	1	2,2

*Op een persoon kunnen meerdere effecten van toepassing zijn

Uit tabel 7 blijkt dat 28 personen hebben aangegeven beter te slapen tijdens het gebruik van melatonine. Van deze 28 hebben 19 mensen aangegeven beter in te kunnen slapen. In totaal is door 24 respondenten aangegeven dat het inslapen verbeterde (in de tabel uitgesplitst per patiëntgroep). Verder gaven van de 28 personen er 19 aan dat door gebruik van melatonine ook hun algemene gezondheidssituatie duidelijk is verbeterd. De overige 9 gaven alleen een lichte verbetering van de slaap aan. Twee personen gaven zelfs aan niet meer bedlegerig te zijn of niet meer in een rolstoel te zitten dankzij de melatonine. Ondanks de positieve effecten op de slaapkwaliteit waren er ook bepaalde bijwerkingen. Deze bijwerkingen waren meestal niet ernstig van aard of waren alleen 's nachts merkbaar. Van de 28 personen zijn 7 personen toch gestopt met melatonine, 4 vanwege de bijwerkingen, 2 om onbekende redenen en 1 omdat de huisarts van mening was dat melatonine een gevaarlijk middel is. Na het stoppen zijn bij deze persoon de slaapproblemen teruggekeerd.

Negen personen hebben aangegeven dat door gebruik van melatonine hun gezondheidssituatie duidelijk verslechterd is. Het enige positieve effect dat 2 van hen hebben genoemd is het iets beter in kunnen slapen. Als negatief effect is het optreden van verschillende bijwerkingen genoemd (o.a. buik en darm klachten, spierslapte, spierpijn, pijn in de gewrichten, algehele malaise en slechter slapen). Al deze personen hebben melatonine niet lang gebruikt (variërend van een aantal dagen tot ongeveer 3 maanden). Vier personen hebben nog steeds last van verergerde spierslapte en/of is de algehele achteruitgang (verergering van de symptomen van CVS) blijvend. Bij de overige personen zijn de klachten na het stoppen van melatonine verdwenen. Twee van hen zijn zelfs weer gestart met een lagere dosering (1 en 1,5 mg), hebben nu geen klachten meer en zijn tevreden over de positieve effecten op de slaap.

Bij 7 personen had melatonine zeer weinig of geen effect op de slaap. Er waren nauwelijks positieve of negatieve effecten, er waren nauwelijks veranderingen in het slaappatroon en er waren ook geen bijwerkingen. Deze personen hebben melatonine dan ook niet lang gebruikt. Een persoon heeft aangegeven zowel verbeterd als verslechterd te zijn door het gebruik van melatonine, in de tabel weergegeven als vraagteken.

Tabel 8: bijwerkingen

	Aantal personen	%
<u>Bijwerkingen?</u>		
Ja	31 (6M/25V)	68,9
Nee	14 (6M/8V)	31,1
<u>Meest gemelde bijwerkingen*</u>		
Sufheid	9	
Duizeligheid	7	
Hevig dromen	7	
Verminderd reactievermogen	7	
Vaak wakker worden	7	
Hoofdpijn	7	
Spierslapte	7	
Sierpijn	6	
Licht gevoel in het hoofd	6	
Oververmoeid gevoel	6	
Hersenen erg actief	5	
Verstoord hartritme	5	
Zweten tijdens de nacht	4	
Griepverschijnselen	4	
Uitgeput / moe wakker worden	4	
Misselijkheid	3	
Nachtmerries	3	
Buikpijn	3	
Honger gevoel	3	
Doezelig gevoel	3	
Haaruitval	3	
Moeilijk wakker worden	3	
Vergeetachtigheid	3	
Verwardheid	3	
Hyperventilatie	3	
<u>Gebruikt u nog melatonine?</u>		
Ja	25	55,5
Nee	20	44,4
<u>Reactie stoppers op melatonine</u>		
Verbetering van de slaap	1	
Verslechtering gezondheidssituatie	9	
Geen /weinig effect / lichte verbetering	9	
? (zowel verbetering als verslechtering)	1	

* Op een persoon kunnen meerdere bijwerkingen van toepassing zijn

In tabel 8 zijn de bijwerkingen weergegeven die door minimaal 3 personen zijn genoemd. Naast de in tabel 8 genoemde bijwerkingen zijn ook de volgende bijwerkingen gemeld (minder dan 3 keer): slapeloosheid, slaperigheid, moeilijk in slaap vallen, heel diep slapen, maagzuur, obstipatie, overgeven, diarree, dorstgevoel, verminderde eetlust, droge mond, gewicht aankomen, veel naar toilet moeten, geheugenverlies, gebrek aan energie, onrustig gevoel, spierkrampen, sombere stemming, onrustige benen, ademhalingsproblemen, daling lichaamstemperatuur, verstoorde menstruatiecyclus, koorts, angstaanvallen, tintelingen, verminderd gezichtsvermogen, trillingen, opvliegers, blok in het hoofd, oorsuizen, hartkloppingen, bewustzijnsverlies, last van de milt, algehele malaise en gewrichtspijn. Van de 45 respondenten zijn er uiteindelijk 20 gestopt met melatonine. Daarvan gaven 9 als reden op een algemene verslechtering van hun gezondheid en 9 stopten vanwege het geringe of licht effect, wat niet opwoog tegen de bijwerkingen. Eén persoon is gestopt ondanks verbetering op advies van de huisarts en één persoon is om onbekende redenen gestopt.

Tabel 9: effecten van melatonine bij de verschillende patiëntengroepen

	Aantal personen	%	M/V (leeftijd)
Effecten van melatonine bij...			
<u>ME/CVS patiënten (9)</u>			
Bijwerkingen gemeld	4		
Beter slapen	3	33,3	M41 /V27,34
Verslechtering van de algehele gezondheid	1	11,1	V23
Geen/weinig effect	4	44,4	M55 /V44,47,62
?*	1	11,1	M48
<u>ME/CVS / DSPTS patiënten (7)</u>			
Bijwerkingen gemeld	6		
Beter slapen	3	42,8	M35/V17,36
Verslechtering van de algehele gezondheid	2	28,6	V18,29
Geen/weinig effect	2	28,6	V47,54
<u>CVS / FM patiënten (7)</u>			
Bijwerkingen gemeld	4		
Beter slapen	5	71,4	V38,46,48,48,52
Verslechtering van de algehele gezondheid	2	28,6	V32,45
Geen/weinig effect	0	0	
<u>CVS / DSPTS / FM patiënten (5)</u>			
Bijwerkingen gemeld	4		
Beter slapen	4	80,0	V21,30,36,56
Verslechtering van de algehele gezondheid	1	20,0	V49
Geen/weinig effect	0	0,0	
<u>DSPTS patiënten (4)</u>			
Bijwerkingen gemeld	3		
Beter slapen	4	100,0	M8,55/V50,63
Verslechtering van de algehele gezondheid	0	0,0	
Geen/weinig effect	0	0,0	
<u>FM patiënten (1)</u>			
Bijwerkingen gemeld	1		
Beter slapen	1	100,0	V56
Verslechtering van de algehele gezondheid	0	0,0	
Geen/weinig effect	0	0,0	
<u>Overige personen (12)</u>			
Bijwerkingen gemeld	9		
Beter slapen	8	66,7	M26,35,40,47,50,52 V50,50
Verslechtering van de algehele gezondheid	3	25,0	V41,49,59
Geen/weinig effect	1	8,3	V55
* zowel verbetering als verslechtering aangegeven			

In tabel 9 zijn de effecten van melatonine bij de verschillende patiëntengroepen weergegeven. Per persoon is gekeken naar het voornaamste effect van melatonine. In de tabel is te zien dat verschillende aandoeningen van toepassing kunnen zijn op dezelfde persoon. De cursiefgedrukte M/V zijn de respondenten die inmiddels gestopt zijn met het gebruiken van melatonine. Het blijkt dat binnen alle patiëntgroepen bijwerkingen worden gemeld, waarbij dit het minst gebeurt door de groep met alleen CVS (4 van de 9, 44%) en het meest door de groep met CVS/DSPS (6 van de 7, 86%). Verder laat de groep met alleen CVS het laagste percentage slaapverbetering (3 van de 9, 33 %) zien.

Opvallend is dat bij alle personen waarop alleen DSPS van toepassing is, de het slapen verbeterde en geen verslechtering van de gezondheidssituatie optrad. Hierbij is steeds de ene patiënt met alleen FM buiten beschouwing gelaten.

5.4. Allergie en melatoninegebruik

Tabel 10: allergieën en melatoninegebruik

	Aantal personen	%
<u>Allergische patiënten</u>	27	
CVS	6	22,2
CVS/DSPS	6	22,2
CVS/FM	7	25,9
CVS/DSPS/FM	2	7,4
DSPS	0	0
FM	0	0
Overig	6	22,2
<u>Allergisch: reactie op melatonine</u>	27	
(Lichte) verbetering van de slaap	14	51,9
Verslechtering van de gezondheid	8	29,6
Geen/weinig effect	5	18,5
Gestopt	15	55,5
<u>Niet allergisch: reactie op melatonine</u>	18	
(Lichte) verbetering van de slaap	15	83,3
Verslechtering van de gezondheid	1	5,5
Geen/weinig effect	2	11,1
Gestopt	5	27,7

Het hebben van een allergie lijkt invloed te hebben op de reactie op melatonine. Reacties op melatonine staan weergegeven in tabel 10. De allergische respondenten bevinden zich in alle patiëntgroepen met uitzondering van de groepen DSPS en FM. Niet allergische mensen lijken beter op melatonine te reageren dan allergische mensen. Het type allergie lijkt niet van invloed. Er zijn 20 verschillende allergieën gemeld, waarbij in totaal door de 27 allergische personen 61 allergieën zijn opgegeven.

5.5. Overige analyses

Overige analyses hebben geen opvallende verbanden aan het licht gebracht. Zo is het optreden van bijwerkingen vergeleken met de dagdosering. Het blijkt dat zowel bij hogere doseringen (bijvoorbeeld 5 mg en 25 mg per dag) als bij lagere doseringen (bijvoorbeeld 0,1 mg per dag) bijwerkingen zijn opgetreden. Echter door de diversiteit van de ziektebeelden is deze constatering van beperkte waarde.

6. De positieve effecten van melatonine

Uit de resultaten van de enquête blijkt dat de positieve effecten van melatonine vooral betrekking hebben op verbetering van de slaap en dan met name het inslapen (zie tabel 7).

6.1. Melatonine bij CVS patiënten

Gegevens uit de literatuur

Over de toepassing van melatonine bij het chronische vermoeidheidssyndroom zijn weinig wetenschappelijke artikelen geschreven. Hieruit kan geconcludeerd worden dat er weinig onderzoek is gedaan naar melatonine gebruik bij CVS patiënten.

Over melatonine bij slaapproblemen is veel meer geschreven. Uit verschillende onderzoeken blijkt dat toediening van melatonine een positief effect heeft op de kwaliteit en de duur van de slaap.⁴⁶ Melatonine wordt daarom door veel CVS patiënten gebruikt, soms ook omdat in de media en op het Internet verschillende (meestal niet wetenschappelijke) artikelen zijn verschenen die suggereren dat slaapproblemen bij CVS veroorzaakt worden door een laag melatoninegehalte.⁴¹ Dit lage gehalte zou veroorzaakt kunnen worden door een niet goed functionerende hypothalamus.⁴⁷ Het is ook mogelijk dat een tekort aan één of meer enzymen (bijvoorbeeld N-acetyltransferase) of tussenstoffen (bijvoorbeeld tryptofaan of serotonine), die betrokken zijn bij de synthese van melatonine, een verminderde of verstoorde aanmaak van melatonine tot gevolg heeft.⁵ Verder wordt in de literatuur een aantal geneesmiddelen genoemd die de eigen melatonine productie kunnen beïnvloeden (zie hoofdstuk 8).

In een studie van A. Korszun e.a. is de productie van melatonine onderzocht bij 8 vrouwen met CVS en 9 vrouwen met FM en vergeleken met een controle groep. CVS werd gediagnosticeerd op basis van de CDC criteria. FM werd gediagnosticeerd op basis van de criteria van de American College of Rheumatology. Bij de FM patiënten werd een significante verhoging waargenomen in de nachtelijke toename van de melatonine productie in vergelijking met de controle groep. De CVS patiënten lieten geen significant verschil zien in de productie van melatonine. Ook werd in beide groepen patiënten geen verstoord ritme gevonden, dat wil zeggen dat de melatonineproductie plaatsvond rond dezelfde tijden als bij de controlegroep. De conclusie luidde dan ook dat de slaapproblemen bij CVS niet veroorzaakt worden door een verandering in de productie van melatonine en dat daarom een behandeling met melatonine niet zinvol is.⁴¹

In een studie van L. Knook e.a. is de melatonine productie bij 13 adolescenten met CVS bepaald en vergeleken met een controle groep. Ook hier werden de patiënten gediagnosticeerd op basis van de CDC criteria. Het belangrijkste resultaat van deze studie is dat de CVS patiënten juist een verhoogde nachtelijke melatonine productie lieten zien. Er werd geconcludeerd dat een therapie met melatonine bij CVS patiënten niet zinvol lijkt.⁴⁸ Andere onderzoekers hebben ook verhoogde melatoninespiegels aangetroffen in CVS patiënten. Zij denken dat deze verhoogde spiegels het immuunsysteem zodanig overbelasten (melatonine stimuleert het immuunsysteem) dat daardoor uiteindelijk CVS kan ontstaan.⁷⁹

Geen van de bovenstaande studies heeft kunnen aantonen dat de slaapproblemen bij CVS patiënten veroorzaakt worden door een laag melatoninegehalte. In een derde studie met CVS patiënten en melatonine gebruik werd geconcludeerd dat bij CVS patiënten de circadiaanse ritmes sterker schommelen. Er is dus geen sprake van verschoven ritmen (zoals bij DSPS), maar van grote verschillen (in bijvoorbeeld lichaamstemperatuur en hartslag). De auteurs denken dat deze situatie verergerd zou kunnen worden door toediening van melatonine.⁴⁹

In een recent onderzoek van M.G. Smits e. a. is gekeken naar het effect van melatonine op de scores van 38 CVS patiënten op een vragenlijst waarmee de kwaliteit van leven werd gemeten.⁷⁷ Alle CVS patiënten hadden een verlate melatonineproductie. De lijst werd drie keer afgenomen, 2x voor en 1x na behandeling met dagelijks 5 mg melatonine gedurende drie maanden. De melatonine werd 5 uur voor de start van de eigen

melatonineproductie ingenomen. De scores werden vergeleken met de scores van 43 DSPS patiënten en 1063 gezonde personen. Het bleek dat de CVS patiënten na behandeling significant beter scoorden op de punten "lichamelijk functioneren", "energie/vitaliteit", "pijn" en "algemeen beeld van de gezondheid". Geen verschil werd gevonden met de DSPS patiënten behalve een lagere score op de punten "lichamelijk functioneren", "energie/vitaliteit" en "algemeen beeld van de gezondheid". De CVS patiënten scoorden op vrijwel alle punten lager dan de gezonde personen. De conclusie van de auteurs luidde dat de resultaten aanleiding geven voor een analyse van circadiaanse ritmes in CVS patiënten en voor verder placebogecontroleerd onderzoek naar de effecten en vervolgens ook werkingsmechanismen van melatonine in deze patiëntgroep.⁷⁷

Gegevens uit de enquête

Uit de enquête blijkt dat bij 15 van de in totaal 28 CVS patiënten (= 53,6%) het gebruik van melatonine heeft geleid tot een positiever oordeel over hun slaap (zie tabel 9). Van de 15 gaven 11 aan dat het inslapen verbeterde. In totaal hebben 16 CVS patiënten aangegeven beter in te kunnen slapen. Mogelijk speelt hierbij het verschuiven van de biologische klok en het slaap-waakritme een belangrijke rol. Bij 8 van deze 16 personen is namelijk ook het delayed sleep phase syndrome (DSPS) van toepassing (tabel 7). Van de 9 personen met alleen CVS (dus zonder DSPS en/of FM) hebben 3 patiënten een verbetering van de slaap waargenomen. Een iets groter deel van deze patiënten ziet geen effect (44,4%). Blijkbaar spelen hier ook andere factoren een rol. Van de 28 patiënten met in ieder geval CVS hebben 6 patiënten aangegeven dat hun algehele gezondheid duidelijk is verslechterd (= 21,4%).

6.2. Melatonine bij DSPS patiënten

Gegevens uit de literatuur

In een studie van K. Shibui e.a. is gekeken naar de melatonine spiegels van 8 DSPS patiënten. Uit de resultaten blijkt dat de productie van melatonine bij de groep DSPS patiënten in vergelijking met een gezonde controle groep enkele uren later op gang komt.³³ Ook andere studies laten zien dat bij DSPS patiënten de melatonine productie (het melatonine ritme) is verschoven.^{5, 35, 50} Een vertraagde aanmaak van melatonine kan het gevolg zijn van een tekort aan één of meer enzymen (bijvoorbeeld N-acetyltransferase) of tussenstoffen (bijvoorbeeld serotonine) die betrokken zijn bij de synthese van melatonine. Ook vele andere factoren zouden hierbij een rol kunnen spelen (bijvoorbeeld stress, erfelijke eigenschappen).^{5, 34}

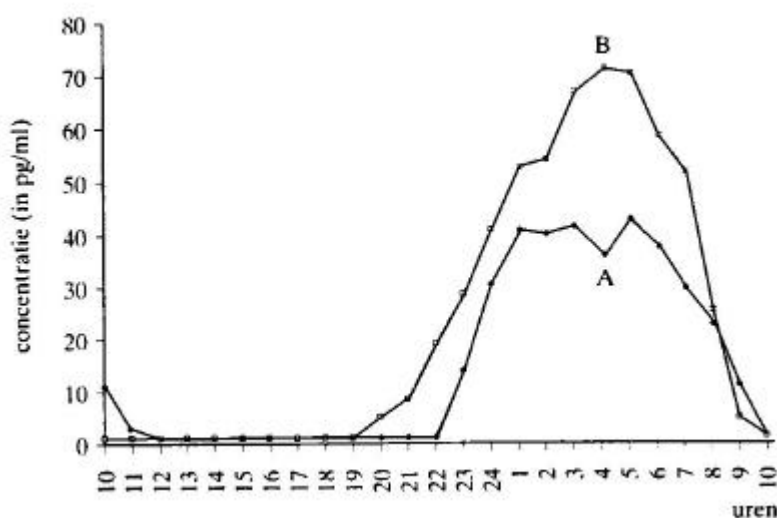
Uit verschillende onderzoeken is gebleken dat toediening van melatonine het slaap-waakritme kan verschuiven. De eerste studie over de effecten van melatonine bij DSPS is gepubliceerd door M. Dahlitz e.a (*Lancet* 1991:337 (1121-1124)). Door middel van een gerandomiseerd dubbelblind placebo gecontroleerd onderzoek is het effect van melatonine op het slaap-waakritme bestudeerd. Placebo gecontroleerd wil zeggen dat het effect van melatonine is vergeleken met een placebo (een tablet of capsule zonder werkzame stof). Gerandomiseerd wil zeggen dat het lot bepaalt of iemand melatonine krijgt of een placebo. Dubbelblind wil zeggen dat noch de arts, noch de patiënt weet wat voor preparaat (melatonine of placebo) hij/zij krijgt toegediend. In dit onderzoek werd een groep van 8 patiënten met DSPS, gedurende 4 weken behandeld met 5 mg melatonine of met een placebo. Na een uitwasperiode van een week wisselden de groepen. Het bleek dat melatonine het inslapen en het wakker worden verschoof. Met de dosering die in dit onderzoek werd toegepast (5 mg), verbeterden het inslapen en het wakker worden naar meer gebruikelijke tijden met een lichte afname van de totale slaapduur. Na stopzetting van de therapie vielen alle patiënten binnen twee à drie dagen terug in hun oude slaap-waakritme.^{5, 34}

In een gerandomiseerde, dubbelblind, placebo gecontroleerd onderzoek van L. Kayumov e.a. waaraan 22 DSPS patiënten deelnamen bleek dat toediening van 5 mg melatonine het tijdstip van inslapen vervroegde. Er werd geen bewijs gevonden voor verandering in de duur van de slaap of voor veranderingen in slaperigheid, vermoeidheid of alertheid. Gedurende de 4 weken durende behandeling met melatonine werden geen

bijwerkingen geconstateerd.³⁷ De hoeveelheid melatonine werd indirect gemeten aan de hand van de in de urine uitgescheiden afbraakproducten (metabolieten). Uit de studie bleek dat bij DSPS patiënten de melatonine spiegels 's nachts lager zijn dan bij gezonde personen. Na toediening van 5 mg melatonine werd het slaap-waakritme genormaliseerd. Verder werd opgemerkt dat er grote individuele verschillen waren in de hoeveelheid uitgescheiden metaboliet in het lichaam van de proefpersonen.³⁷

In een andere dubbelblind placebo gecontroleerde studie zijn de effecten van 5 mg melatonine bij 25 DPSP patiënten bepaald. Melatonine werd steeds 5 uur voor het begin van de individuele melatonine productie toegediend. Ook hier werd het tijdstip van inslapen significant vervroegd. De opbouw van de slaap zelf werd niet veranderd.⁵

Het is duidelijk dat bij personen met het delayed sleep phase syndrome de melatonine productie is verschoven. In figuur 8 zijn twee curven weergegeven van de hoeveelheid melatonine in het lichaam bij een DSPS patiënt; een voor (A) en een na (B) behandeling met melatonine.



Figuur 8: (eigen) melatonine concentratie voor (A) en na (B) behandeling met melatonine ³⁵

De patiënt van figuur 8 kon pas om 2.00 uur 's nachts in slaap vallen. Uit de figuur blijkt dat de melatonine productie om 23.00 uur op gang kwam, met een maximum om 5.00 uur 's nachts. De inwendige klok (biologische klok) was bij deze patiënt dus verschoven. Na een behandeling met melatonine, waarbij steeds 5 mg melatonine om 18.00 uur werd toegediend gedurende 6 weken, kon deze patiënt zonder medicatie om 23.00 uur in slaap vallen en werd hij 's ochtends uitgerust en fris wakker.³⁵

Sommige onderzoekers geven aan dat melatonine het meeste effect op de bijstelling van de inwendige klok heeft als het wordt ingenomen 5 uur voordat de eigen melatonine productie begint te stijgen. Het tijdstip van inname zou dan per persoon sterk verschillen.^{4, 35} Het is ook gebleken dat een aantal patiënten na verloop van tijd kan stoppen met melatonine, zonder dat de slaapproblemen terugkeren. Het lichaam heeft zich dan voldoende aangepast aan het nieuwe ritme. In dierenonderzoek is aangetoond dat het toedienen van melatonine de eigen melatonine productie kan doen toenemen.⁵¹ Sommige patiënten kunnen binnen een jaar stoppen, andere niet, wat volgens sommige onderzoekers ook vaak te wijten is aan een slechte (voedings)conditie, waarin patiënten te lang hebben verkeerdt.¹³ Daarnaast zou een aantal patiënten te snel beginnen met het ondernemen van allerlei inspannende activiteiten. Deze patiënten zullen eerst volledig moeten genezen van hun vermoeidheidsklachten, om te voorkomen dat zij terugvallen in het oude ritme.³⁶

Hoewel melatonine bij veel personen het tijdstip van inslapen kan vervroegen, lijkt melatonine geen direct effect op het slaaproces te hebben, zoals de meeste slaapmiddelen. Gezonde mensen zouden anders niet in staat zijn om overdag te slapen, aangezien de melatonine productie dan minimaal is. Waarschijnlijk geeft melatonine alleen maar een signaal aan het lichaam dat het tijd is om te gaan slapen. Dit blijkt onder andere uit het feit dat ook bij nachtdieren (dieren die 's nacht actief zijn) de melatonine productie 's avonds en 's nachts op gang komt. Bij deze dieren heeft melatonine blijkbaar een andere betekenis dan bij de mens: de dieren gaan niet slapen maar worden juist actief.⁴³ Dat melatonine dus vooral een tijdaangevend hormoon lijkt te zijn, blijkt ook uit het feit dat melatonine bij bepaalde diersoorten een belangrijke rol speelt bij het bepalen van het 'broedseizoen'. Doordat de dagen in de zomer langer zijn en in de winter korter, verandert ook de lengte van de nachtelijke melatonine productie. Deze productie staat immers onder invloed van licht en donker. Deze veranderingen spelen bij het bepalen van het broedseizoen van dieren een belangrijke rol.^{35, 52}

Gegevens uit de enquête

Uit de enquête blijkt dat bij 11 van de in totaal 16 DSPS patiënten (= 68,8%) het gebruik van melatonine een positief effect heeft op de slaap (tabel 9). Van de 11 gaven 9 aan dat met name het inslapen verbeterde, in totaal verbeterde het inslapen bij 12 respondenten met (onder meer) DSPS (tabel 7). De 4 patiënten met alleen DSPS (dus zonder CVS en/of FM), hebben zelfs allemaal aangegeven dat het slapen is verbeterd (zie tabel 9). De inslaapproblemen zijn bij al deze personen verdwenen. Deze resultaten sluiten aan bij de bevindingen in de literatuur. Van de 16 DSPS patiënten hebben 3 patiënten aangegeven dat hun algehele gezondheid duidelijk is verslechterd (= 18,7%). Deze patiënten hadden echter naast DSPS ook CVS en CVS/FM wat een reden zou kunnen zijn voor deze verslechtering.

6.3. Melatonine bij FM patiënten

Gegevens uit de literatuur

Uit een studie van A. Korszun e.a. met 9 FM patiënten is gebleken dat de nachtelijke melatonine productie significant is verhoogd in vergelijking met een controle groep.⁴¹ Een andere studie spreekt dit echter tegen, en vindt geen verschil in melatonine concentraties tussen FM patiënten en een gezonde controle groep.³⁸ Ook in een derde studie worden geen verschillen gevonden.⁴² Bij fibromyalgie lijkt geen sprake te zijn van een verstoorde melatonine balans. Uit de literatuur en de enquête blijkt dat niet de (spier)pijn maar de vermoeidheidsklachten, de slaapproblemen, aanleiding zijn voor het gebruik van melatonine. Constante gespannenheid van de spieren in combinatie met het onvermogen om in de diepe herstellende slaap te geraken, zijn er de oorzaak van dat de FM patiënt niet alleen hevige pijn ervaart, maar ook algehele uitputting.³⁹ Door het verbeteren van de slaapkwaliteit zouden deze klachten verminderd kunnen worden. In de literatuur zijn deze effecten beschreven.⁵³ De effecten van melatonine bij FM patiënten zullen echter in dubbelblind placebo gecontroleerde onderzoeken verder bestudeerd moeten worden.

Gegevens uit de enquête

Op 13 personen uit de enquête was de diagnose fibromyalgie van toepassing. Geen van hen heeft aangegeven melatonine te gebruiken specifiek vanwege de fibromyalgie. Bij 12 personen was ook het chronische vermoeidheidssyndroom van toepassing. Bij deze personen waren de slaapproblemen aanleiding voor het melatonine gebruik. Bij 10 van de 13 FM patiënten (= 76,9%) verbeterde de slaap. Bij 3 FM patiënten werd een

verslechtering van de algehele gezondheid waargenomen (= 23,1%). Slechts één persoon heeft als positief effect een verbetering van de fibromyalgie klachten, namelijk (spier)pijn, genoemd. Deze persoon had alleen FM.

6.4. Melatonine bij jetlag en ploegendiensten

Gegevens uit de literatuur

Het effect van melatonine bij jetlag en ploegendiensten is onderzocht in gesimuleerde en werkelijke situaties.⁹ Uit een meta-analyse van Herxheimer e.a. blijkt dat melatonine jetlag kan voorkomen of verminderen en dat incidenteel kortdurend gebruik veilig lijkt.⁵⁴ In deze meta-analyse zijn 10 dubbelblind placebo gecontroleerde studies opgenomen. In 9 van de 10 studies werd gevonden dat melatonine jetlag verschijnselen kan verminderen. In één onderzoek werd geen aantoonbaar effect gevonden. Dit zou te maken kunnen hebben met het feit dat de proefpersonen in deze studie slechts 5 dagen op de plaats van bestemming bleven (New York) en zich daardoor niet volledig konden aanpassen aan de lokale tijd, alvorens ze terugkeerden naar huis (Noorwegen). Melatonine werd steeds ingenomen rond bedtijd volgens lokale tijd. Opmerkelijk is dat er geen verschil werd gevonden tussen een dosering van 0,5 en 5,0 mg melatonine. Een hogere dosis lijkt niet meer effect te hebben dan een lagere dosis. Het effect lijkt toe te nemen naarmate er meer tijdzones gepasseerd zijn en wanneer er van west naar oost wordt gevlogen. Bijwerkingen konden moeilijk vastgesteld worden. Veel symptomen zijn namelijk moeilijk te onderscheiden van de klachten of symptomen van jetlag zelf. Echter keel-, neus- en oorklachten deden zich vaker voor bij melatonine gebruikers dan bij de controles. Andere mogelijke bijwerkingen die zich voordeden zijn: slaperigheid, hoofdpijn of 'zwaar hoofd', desoriëntatie, overgeven en maagdarmklachten. Één persoon had moeite met slikken en ademen binnen 20 minuten na inname van de eerste dosis (0,5 mg) melatonine. Na een periode geen melatonine gebruikt te hebben, probeerde deze persoon het nog eens, met als gevolg dezelfde klachten. Een verklaring voor het optreden van deze bijwerkingen wordt niet gegeven.⁵⁴

Ook uit andere studies blijkt dat toediening van melatonine jetlag klachten kan verminderen.^{7, 9} Er zijn echter ook mensen die zich slechter voelen na behandeling met melatonine; zo'n 10%, blijkt uit verschillende studies.⁹ De oorzaak hiervoor kan liggen in het individuele circadiaanse ritme, waardoor er ongewenste veranderingen in het ritme kunnen optreden (bijvoorbeeld: vertraging in plaats van versnelling). Een andere oorzaak kan zijn dat men op ongewenste tijden blootgesteld wordt aan fel (dag)licht.⁹ Ook het feit dat de ernst van een jetlag per persoon enorm kan verschillen, wijst erop dat de effectiviteit van melatonine sterk kan verschillen per individu.⁵⁴ In de literatuur zijn weinig studies gepubliceerd over de effecten van melatonine bij ploegendiensten. Enkele studies geven aan dat melatonine de slaap kan verbeteren en zelfs kan verlengen.⁴³ In een studie kregen 17 politieagenten, die 7 dagen achterelkaar nachtdiensten draaiden, 5 mg melatonine toegediend op de gewenste bedtijd. In vergelijking met een placebo, verbeterde zowel de kwaliteit als de duur van de slaap. Ook leek de alertheid in de vroege morgen toegenomen te zijn.⁷ Er zijn echter ook andere studies die aangeven dat melatonine de alertheid van een persoon nadelig kan beïnvloeden. Nadelen van deze studies zijn de kleine aantallen proefpersonen en het feit dat het werken in ploegendiensten vaak werd gesimuleerd.⁵⁵ Wel lijkt het tijdstip van inname erg belangrijk voor een positief effect. Wanneer melatonine op een verkeerd tijdstip wordt ingenomen kan de verschuiving van het slaap-waakritme in de verkeerde richting plaatsvinden, met als gevolg een toename van de slapeloosheid. Dit zou nadelige effecten kunnen hebben op het functioneren van een persoon tijdens het werk.^{7, 54}

In principe kunnen jetlag en ploegendiensten beschouwd worden als een vorm van het delayed sleep phase syndroom. Het tijdstip van inslapen en ontwaken komt niet overeen met de gewenste tijd.³⁵

Gegevens uit de enquête

Één persoon uit de enquête heeft aangegeven melatonine te gebruiken voor onregelmatige diensten. Het effect is positief. Deze persoon valt gemakkelijk in slaap en de slaap is langer en dieper. Er zijn geen bijwerkingen gerapporteerd.

6.5. Melatonine bij cachexie en kanker

Gegevens uit de literatuur

In de literatuur is een toepassing van melatonine bij cachexie beschreven: in twee gerandomiseerde studies, waarin dagelijks 20 mg melatonine werd toegediend aan kankerpatiënten met cachexie, werd een significant lager percentage gewichtsverlies gevonden bij de behandelde groep. Mogelijk verlaagt melatonine de TNF-spiegels bij kankerpatiënten. TNF (tumor necrosis factor) is een stof die vrijkomt bij de 'aanval' van het immuunsysteem op tumorcellen. Een hoge TNF-spiegel wordt gezien als een mogelijke oorzaak van cachexie. Verder onderzoek zal dit effect van melatonine nog moeten bevestigen.^{44, 45, 56}

Uit laboratorium- en dierproeven is gebleken dat melatonine in staat is cytostatisch te werken (= remming van tumorgroei) bij bepaalde vormen van kanker en dat melatonine het immuunsysteem kan stimuleren. Sommige studies suggereren dat melatonine in combinatie met bestaande anti-kanker therapieën de kwaliteit van leven bij kankerpatiënten kan verbeteren. Andere studies spreken dit tegen. Grotere onderzoeken zullen moeten uitwijzen of melatonine inderdaad voldoende werkzaam is bij bepaalde vormen van kanker. Mogelijk speelt het slaapverbeterende effect van melatonine hierbij ook een rol.^{2, 5, 11, 50}

Gegevens uit de enquête

Cachexie kwam in de enquête niet voor. Één persoon uit de enquête gebruikte melatonine bij huidkanker. Het effect was voornamelijk een goede nachtrust, waardoor deze persoon uitgerust wakker werd.

6.6. Melatonine bij hoofdpijn

Gegevens uit de literatuur

In een aantal studies is het effect van melatonine bij clusterhoofdpijnen bestudeerd. In een dubbelblind placebo gecontroleerde studie bij 20 personen met clusterhoofdpijn, verminderde melatonine (10 mg per dag) bij de helft van de patiënten de aanvalsfrequentie. Het effect bleek echter te gering om nuttig te zijn in de praktijk.⁴ Bovendien wordt hoofdpijn vaak genoemd als mogelijke bijwerking van melatonine.

Gegevens uit de enquête

Één persoon uit de enquête heeft melatonine gebruikt voor nachtelijke hoofdpijnaanvallen, die een onregelmatige slaap tot gevolg hadden. Helaas bleek bij deze persoon toediening van melatonine geen gunstig effect op de klachten te hebben.

7. De negatieve effecten van melatonine: bijwerkingen

Ondanks het feit dat melatonine op grote schaal wordt gebruikt in binnen- en buitenland, is er weinig bekend over de toxicologie van melatonine. Systematisch onderzoek naar de bijwerkingen van melatonine wordt niet of nauwelijks beschreven in de literatuur. Bij dieren is een dosis van ongeveer 1000 mg/kg nodig om de dood te veroorzaken. Voor de mens wordt een maximale dosering van 5 mg/kg per dag aangehouden.⁵ Tot nu toe zijn er geen dodelijke ongelukken bekend door gebruik van melatonine.¹⁴ Toch zijn er verschillende bijwerkingen gerapporteerd zoals maagdarmklachten, hoofdpijn, koorts, duizeligheid, nachtmerries, brandend maagzuur en hongergevoel. Ook slaperigheid, verwardheid en moeheid zijn gemeld. Een onregelmatig slaap-waakritme is gemeld bij gezonde vrijwilligers.^{4, 5, 20, 43, 50}

Naast de positieve ervaringen die in het vorige hoofdstuk zijn beschreven, zijn er ook negatieve ervaringen gemeld door de gebruikers van melatonine. In de enquête zijn veel verschillende bijwerkingen genoemd. Een aantal van die bijwerkingen en mogelijke verklaringen uit de literatuur zullen hieronder besproken worden.

7.1. Nachtmerries, hevig dromen

Zeven personen uit de enquête hebben aangegeven dat ze tijdens het gebruik van melatonine meer dromen of beter in staat zijn hun droom te onthouden. Dit werd door de meeste personen niet als negatief ervaren. De dagdoseringen liepen uiteen van 0,2 tot 25 mg. Echter, drie personen hadden ook last van nachtmerries (dagdosering 0,2, 5 en ?* mg).

In de literatuur is niet veel te vinden over hevig dromen of nachtmerries bij gebruik van melatonine. In sommige artikelen wordt het enkel genoemd als een mogelijke bijwerking.^{43, 50, 57} In één artikel wordt beweerd dat slapeloosheid en nachtmerries (in plaats van rustig slapen) het gevolg kunnen zijn van een te hoge dosering, hoe hoog wordt niet genoemd.⁵⁸ Omdat dromen meestal plaatsvindt tijdens de REM slaap zou hevig dromen kunnen wijzen op een effect van melatonine op de REM slaap. Alhoewel echter aan melatonine hypnotische effecten worden toegeschreven, is er voorsnog geen bewijs dat melatonine de slaapstructuur zelf beïnvloedt.^{37,59,76} Nachtmerries en hevig dromen als bijwerkingen van melatoninegebruik kunnen dan ook niet worden verklaard vanuit de literatuur.

Één persoon uit de enquête gaf aan door gebruik van melatonine (dagdosering 3 mg) minder last van nachtmerries te hebben. ^{*}homeopathische korrels

7.2. Hypnotische klachten

Slaperigheid, een oververmoeid gevoel, sufheid, verwardheid, een doezelig gevoel en een verminderd reactievermogen worden vaak genoemd in de enquête (zie tabel 8).

Verschiedende studies schrijven over de effecten van melatonine bij gezonde 'proefpersonen'.

Bij veel van deze studies is de onderzoeksvraag of melatonine gebruikt kan worden als hypnoticum (slaapmiddel). In een studie van A.B. Dollins e.a. werden de volgende (significante) effecten bij gezonde mannen gevonden (melatonine versus placebo):⁵⁹

- verlaging van de lichaamstemperatuur
- vermindering van de alertheid
- vermindering van de spierkracht
- stijging van de zelf gerapporteerde vermoeidheid
- stijging van de zelf gerapporteerde verwardheid
- stijging van de zelf gerapporteerde slaperigheid

Melatonine werd toegediend in een dosis van 10, 20, 40 en 80 mg. Al deze preparaten gaven een significant verschil met de placebo, maar er was geen dosisgerelateerd verband te ontdekken in de resultaten. Een dosis van 40 mg leek soms minder effect te hebben dan een dosis van 10 mg melatonine. Daarnaast noemden de onderzoekers de mogelijkheid van een direct hypnotisch effect van melatonine.⁵⁹

In een studie van I. Zhdanova worden verstoorde slaap-waakritmes gemeld bij herhaaldelijke melatonine toediening in een dosering van 3 mg. Ook was het reactievermogen verminderd en in sommige gevallen was er sprake van vermoeidheid overdag.⁵

Het verminderen van de alertheid (reactievermogen), het verminderen van de spierkracht, het slaperige gevoel, het dalen van de lichaamstemperatuur etc. zijn effecten die het gevolg zijn van de 'natuurlijke' werking die melatonine heeft in het lichaam: het introduceren van de slaap. Volgens verpleegkundige R. van Rooij (ME-poli, ziekenhuis Gelderse Vallei) zullen veel patiënten deze effecten in eerste instantie zien als bijwerkingen, omdat zij vaak door hun ziekte al lange tijd niet (goed) hebben kunnen slapen. Patiënten zouden weer moeten wennen aan deze 'normale' effecten.³⁶ Echter, bij veel personen uit de enquête deden deze klachten zich in extreme mate of op een ongewenst tijdstip (te vroeg op de avond of overdag) voor. Dit kan betekenen dat melatonine niet op het juiste tijdstip of in de juiste dosering werd toegediend.

Het optreden van sufheid kan ook een effect zijn van slaapmiddelen (benzodiazepinen). Negen personen uit de enquête hebben gelijktijdig met melatonine een benzodiazepine gebruikt (2x diazepam, zolpidem, temazepam en 1x nitrazepam, rivotril, oxazepam). Drie van deze personen noemden sufheid als bijwerking (oxazepam, diazepam en temazepam).

7.3. Vaak wakker worden

Zeven personen uit de enquête, waarvan 5 met (onder meer) DSPS, hebben aangegeven tijdens het gebruik van melatonine 's nachts vaak wakker te worden. Van deze 7 waren er 4 die ook last hadden van hevig dromen en/of nachtmerries.

In de literatuur is beschreven dat melatonine de slaap zelf niet lijkt te beïnvloeden, alleen het tijdstip van inslapen.^{37,76} Het vaak wakker worden is dus niet een bekende bijwerking. Wel zijn twee dubbelblinde, placebogecontroleerde experimenten beschreven waarin afwisselend melatonine of een placebo op vaste tijdstippen werd ingenomen. Tijdens de experimenten zaten de gezonde proefpersonen (10 resp. 6) in een gesloten omgeving met een constant gedempte verlichting. Er was dus geen sprake van een licht-donker cyclus. Eten en slapen vond plaats naar behoefte. Het bleek dat in beide experimenten de placebogroep een vast slaap-waak ritme ontwikkelde afwijkend van het 24 uren ritme. De melatoninegroep in beide experimenten behield het standaard slaap-waak ritme, gesynchroniseerd op 24 uur. Echter, in beide experimenten waren er 2 personen (2 van de 10 resp. 2 van de 6) die tijdens melatoninegebruik een zeer gefragmenteerd slaap-waak ritme ontwikkelden, waarbij korte slaaperioden en waakperioden elkaar afwisselden. De onderzoekers zoeken een eventuele verklaring hiervoor in de koppeling tussen de zogenaamde avond en ochtend "oscillatoren", de twee componenten van de slaap, waardoor het inslapen en ontwaken gereguleerd. Door de avond "oscillator" extreem te prikkelen (melatonine), zou deze koppeling verstoord kunnen worden.⁷²

7.4. Uitgeput of moe wakker worden

Vier personen uit de enquête hebben aangegeven uitgeput of moe wakker te worden na gebruik van melatonine. Deze personen gebruikten respectievelijk 0,1, 0,2, 3,0 en 4,0 mg per dag en het tijdstip waarop melatonine werd ingenomen varieerde, namelijk een half uur (2 personen), 2 uur en 3 uur voor het slapen gaan. Van deze 4 gaven er 3 aan wel goed te slapen. Dit effect lijkt het gevolg van een van een te hoge dosering melatonine, hoewel de melatonine bij deze dagdoseringen normaliter binnen een aantal uren uit het lichaam zou moeten zijn verdwenen. Zoals eerder aangeven is de afbraak van melatonine echter sterk individueel verschillend en kan daarin wellicht een reden liggen voor de gemelde bijwerking.

7.5. Koorts, griepverschijnselen

Vier personen uit de enquête, allen met onder meer CVS, hadden last van koorts en/of griepverschijnselen. In de meeste gevallen ging dit gepaard met zweten tijdens de nacht.

Het optreden van deze effecten in de eerste dagen van de therapie is waarschijnlijk een reactie op de regulerende functie van melatonine op de lichaamstemperatuur. Omdat verhoging of koorts een van de verschijnselen bij CVS kan zijn, is het voorstelbaar dat deze regulerende functie sterker wordt ervaren. Ook zouden de verschijnselen gerelateerd kunnen zijn aan de effecten van melatonine op de humorale en cellulaire afweer (het immuunsysteem).⁵

7.6. Moeilijk wakker worden

Drie personen uit de enquête hebben aangegeven tijdens het gebruik van melatonine moeilijk wakker te kunnen worden. Personen met een verschoven slaap-waakritme kunnen hun leefwijze vaak niet aanpassen aan hun biologische klok: het werk begint om 9.00 uur, de kinderen moeten vroeg naar school, etc. Het gevolg is dat deze personen te kort slapen.^{34, 35} Het is alsof ze halverwege hun nachtrust moeten opstaan. En net zoals bij gezonde personen, die halverwege de nacht moeten opstaan, hebben deze personen moeite met wakker worden.

Het moeilijk wakker kunnen worden tijdens het gebruik van melatonine zou kunnen duiden op (nog steeds) een te korte nachtrust. Dit zou kunnen betekenen dat melatonine op een verkeerd tijdstip (te laat) wordt ingenomen. Betrokken personen hebben resp. 3 uur, een half uur en vlak voor het slapen gaan melatonine ingenomen. Deze variatie maakt het lastig een verband te leggen tussen het tijdstip van inname en het moeilijk wakker worden. Het is ook mogelijk dat door een slechte lever- of nierwerking of een te hoge dosering, de melatonine nog in hoge concentraties in het bloed aanwezig is rond het tijdstip van op (willen) staan. Daarbij zou een direct hypnotische effect van melatonine een rol kunnen spelen.⁵⁹

7.7. Maagdarmklachten

Maagdarmklachten werd een aantal keer genoemd door de geënquêteerde personen. Drie personen hadden last van buikpijn. Verder zijn ook brandend maagzuur, obstipatie, overgeven en diarree gemeld.

Volgens de literatuur behoren maagdarmstoornissen tot de meest voorkomende bijwerkingen van melatonine.⁴ Ze worden in verschillende artikelen genoemd.^{5, 7, 20, 35, 43, 50} Een duidelijke verklaring voor het optreden van maagdarmklachten wordt echter niet gegeven. Wel hebben studies aangetoond dat melatonine ook bindingsplaatsen (receptoren) in het maagdarmkanaal heeft en dat melatonine de maagbeweging zou kunnen beïnvloeden.^{43, 61} Verder is aangetoond dat het maagdarmkanaal een bijdrage levert aan de productie van melatonine buiten de pijnappelklier.^{61, 62} Deze afgifte zou gerelateerd zijn aan de inname van voedsel.⁶¹

7.8. Duizeligheid

Duizeligheid kwam 7 keer voor bij de geënquêteerden. In de literatuur wordt het genoemd als mogelijke bijwerking.^{4, 20, 35} Een verklaring voor deze bijwerking wordt echter niet gegeven.

Duizeligheid komt meestal voor bij aandoeningen van het evenwichtsorgaan, hartvaatziekten en stofwisselingsziekten.⁶³ Een voorbeeld van een ziekte waarbij met tussenpozen sprake is van duizeligheid is de ziekte van Ménière.^{36, 63} Ook onder andere omstandigheden, zoals stress of het zitten in een rijdende auto (bewegingsziekte) kan duizeligheid ontstaan.⁶³ Of er een relatie bestaat met melatonine is onduidelijk, wel is van melatonine bekend dat het in fysiologische concentraties vasoconstrictie (samentrekken van de bloedvaten) en in hogere concentraties vasodilatatie (verwijden van de bloedvaten) kan veroorzaken. Met name dit laatste effect zou in verband kunnen worden gebracht met duizeligheid.⁵

7.9. Spierslape, spierpijn

Zeven personen uit de enquête hadden last van (verergerde) spierslape. Ook hier is sprake van een verergering van één van de kenmerken van CVS, maar 2 van de 7 hadden een andere ziekte. Vijf personen (4 met CVS) ook last hadden van spierpijn. In totaal hadden 6 personen last van spierpijn. Bij 2 personen was de (verergerde) spierslape blijvend.

Een verklaring voor deze effecten is niet te vinden in de literatuur. Aangezien melatonine slaap induceert en een verzwakking van de spierkracht een kenmerk is van het moe worden, zou een extreme spierslape het gevolg kunnen zijn van een overdosis melatonine. Voor deze hypothese is echter geen bewijs gevonden in de literatuur.

7.10. Hoofdpijn

Hoofdpijn werd gemeld door 7 personen uit de enquête. In de literatuur wordt het regelmatig genoemd als bijwerking van melatonine.^{4, 5, 7, 43} Een verklaring wordt nergens gegeven.

7.11. Dorstgevoel, droge mond

Twee personen uit de enquête kregen na gebruik van melatonine een dorstgevoel en een droge mond.

In de literatuur wordt een studie beschreven waarin wordt aangetoond dat het toedienen van melatonine bij hamsters de waterconsumptie en de urine productie doet toenemen. Of dit ook van toepassing zou kunnen zijn bij de mens is niet bewezen.⁶⁴

7.12. Motorische onrust

Het optreden van motorische onrust (hyperkinesie), zoals onrustige benen wordt in de enquête slechts eenmaal genoemd, maar in andere onderzoeken is het vaker gemeld, ook bij patiënten met spierslape.^{5, 57} In de literatuur is niets gevonden over een relatie tussen een therapie met melatonine en het optreden van motorische onrust. Het is wel bekend als een bijwerking van tryptofaan, de stof waaruit melatonine wordt gesynthetiseerd.⁵

7.13. Verstoorde menstruatiecyclus

Één persoon uit de enquête heeft aangegeven dat zij tijdens gebruik van melatonine een duidelijk langere cycluseduur had.

In de literatuur is beschreven dat melatonine een negatief effect zou hebben op de afgifte van het luteïniserend hormoon (LH) en het follikelstimulerend hormoon (FSH). LH en FSH bevorderen de ovulatie en de rijping van de eikel. Door een remming van de afgifte van de LH en FSH spiegels zou melatonine de menstruatiecyclus kunnen verstoren en anticonceptisch kunnen werken. Hierbij gaat het wel om zeer hoge doseringen (80-300 mg per dag en in combinatie met het hormoon norethisteron).^{2, 5, 14, 34, 43} Het is niet precies bekend via welk mechanisme dit gebeurt. Andere onderzoeken vinden geen veranderingen in de afgifte van LH en FSH of in de menstruatiecyclus na toediening van melatonine.^{7, 52, 65}

7.14. Verstoord hartritme

Vijf personen uit de enquête hebben tijdens het gebruik van melatonine last gehad van een verstoord hartritme. Wat de relatie met melatonine precies is, is onduidelijk. Wel zijn melatonine receptoren aangetoond in de bloedvaten en in het hart.⁴³ In de literatuur worden twee effecten beschreven: vasoconstrictie (vaatvernauwing) bij lage concentraties en vasodilatatie (vaatverwijding) bij hoge concentraties. Hierdoor zou melatonine invloed kunnen hebben op cardiovasculaire ritmen, zoals de hartslag en de bloeddruk. Hoe dit precies in zijn werking gaat, is niet duidelijk. Ook of deze effecten op de lange termijn nadelige gevolgen kunnen hebben, is niet bekend.^{5, 43, 66}

7.15. Overige bijwerkingen uit de enquête

Andere bijwerkingen die relatief vaak werden genoemd in de enquête zijn: vergeetachtigheid, misselijkheid, licht gevoel in het hoofd, hersenen erg actief, haaruitval en hyperventilatie (zie tabel 8). Deze bijwerkingen zijn niet beschreven in de literatuur.

Sommige bijwerkingen vertonen overlap. Het is maar net hoe een bepaalde bijwerking of gevoel omschreven wordt. Erg actieve hersenen zouden ook omschreven kunnen worden als een blok in het hoofd, hoofdpijn of een onrustig gevoel.

7.16. Overgevoeligheid

Niemand van de ondervraagden heeft last gehad van overgevoeligheidsreacties of allergische reacties. Bijwerkingen als uitslag, roodheid of jeuk zijn niet genoemd. Ook in de literatuur is hierover niets te vinden. In principe zijn overgevoeligheidsreacties niet te verwachten, aangezien melatonine een lichaamseigen stof is.

Wat wel opviel uit de resultaten van de enquête was, dat personen die allergisch zijn iets slechter lijken te reageren op melatonine dan personen die niet allergisch zijn: van de niet-allergische personen reageert ongeveer 83% positief en 5% negatief op melatonine, bij de allergische personen reageert ongeveer 52% positief en 30% negatief op melatonine (zie ook tabel 10). Het bijwerkingenpatroon van de allergische personen verschilt echter niet met dat van de niet-allergische personen. In de literatuur zijn geen onderzoeken beschreven over allergieën en melatonine. Een allergische reactie zou uiteraard wel kunnen optreden wanneer iemand allergisch is voor bepaalde capsules die gemaakt zijn van dierlijk materiaal of voor bepaalde hulpstoffen in een tablet.^{19,36}

7.17. Blijvende effecten

Bij 4 personen uit de enquête is sprake van een blijvende verslechtering (voornamelijk spierslapte en symptomen van CVS).

Soortgelijke blijvende effecten worden niet in de literatuur beschreven. Bij de meeste personen is melatonine binnen 12 uur uit het lichaam verdwenen.¹⁴ Langdurige directe effecten lijken daarom niet waarschijnlijk. Echter, bij personen met een leverziekte is het mogelijk dat melatonine niet goed wordt afgebroken. Aangezien de lever voor een groot deel bijdraagt aan de afbraak van melatonine, zou bij deze personen melatonine langere tijd in het lichaam aanwezig kunnen zijn. Dit zou langdurige effecten (ook na stopzetting van de therapie) kunnen verklaren. Bij personen met leverziekten wordt het gebruik van melatonine dan ook ontraden.³⁶ Het is ook mogelijk dat melatonine bepaalde processen in het lichaam op gang brengt, die vervolgens niet meer afhankelijk zijn van melatonine waardoor bepaalde effecten langer kunnen aanhouden. In de literatuur is hierover niets bekend.

7.18. Andere bijwerkingen uit de literatuur

In de literatuur worden enkele bijwerkingen beschreven, die niet in de enquête zijn genoemd. Deze bijwerkingen zullen hieronder besproken worden.

7.18.1. Hyperprolactinemie

Een hoge dosis melatonine zou hyperprolactinemie (verhoogd gehalte aan prolactine) kunnen veroorzaken. Prolactine bevordert bij de vrouw de ontwikkeling van borstklierweefsel en stimuleert de melkproductie. Hyperprolactinemie kan resulteren in onvruchtbaarheid bij zowel vrouwen als mannen en kan leiden tot een vertraagde intrede van de puberteit.^{5, 7, 14}

7.18.2. Osteoporose

Gezien het feit dat melatonine ook een interactie zou kunnen aangaan met oestrogeen receptoren, is het mogelijk dat een chronische therapie met melatonine de oestrogene werking in het bot belemmert. Dit kan resulteren in een verhoogde kans op osteoporose.^{5, 52}

7.18.3. Glucose metabolisme

Melatonine heeft mogelijk een effect op het glucose metabolisme: antihyperglycemisch effect (hyperglycemie = sterk verhoogd glucose gehalte in het bloed). Het wordt daarom aangeraden om het glucose gehalte van diabetes patiënten in de gaten te houden tijdens het gebruik van melatonine.⁴³

7.18.4. Metabolieten

Bepaalde metabolieten (afbraakproducten) van melatonine zouden bijwerkingen kunnen veroorzaken. In de literatuur is een aantal effecten van melatonine-metabolieten beschreven:

N-acetyl-5-methoxy-kynurenamine (AMK) is een remmer van de prostaglandine synthese en kan de werking van diazepam blokkeren. Een remming van de prostaglandine synthese kan ook het stollingsproces beïnvloeden, waardoor trombose kan ontstaan.^{5, 43} N-acetyl-2-formyl-5-methoxy-kynurenamine (AFMK), een andere metaboliet van melatonine, is in staat om de seksuele ontwikkeling te onderdrukken. Vooralsnog is dit alleen nog maar aangetoond in diermodellen.^{5, 43}

Omdat tryptofaan een van de uitgangsstoffen is bij de synthese van melatonine, is ook het metabolisme van tryptofaan interessant. Een van de metabolieten, kynurenine, kan convulsies (stuipen) veroorzaken. Een andere metaboliet, quinolinezuur, is in hoge concentraties neurotoxisch.^{5, 43}

7.18.5. Beschadiging van het netvlies

Uit één onderzoek is gebleken dat een verhoogde melatonine spiegel, net als zeer fel licht, het netvlies van het oog zou kunnen beschadigen.⁴³ In de literatuur is één zo'n geval beschreven.⁵ Andere onderzoeken hebben dit nog niet bevestigd.

8. Co-medicatie

In de gevonden literatuur zijn geen interacties beschreven tussen (toegediend) melatonine en andere geneesmiddelen. Wel wordt in een aantal artikelen de effecten van bepaalde geneesmiddelen op de eigen melatonine productie beschreven. Deze effecten zullen hieronder besproken worden.

8.1. Antidepressiva

Eén persoon heeft het antidepressivum clomipramine gebruikt tezamen met melatonine. Deze persoon heeft aangegeven slecht te reageren op melatonine en is daarom gestopt. In de literatuur is beschreven dat het gebruik van bepaalde antidepressiva die de heropname van noradrenaline remmen, verhoogde melatonine spiegels kan veroorzaken.⁴⁸ Wellicht dat daarin een verklaring ligt voor de negatieve ervaringen van bovengenoemde respondent.

Uit sommige studies blijkt dat fluvoxamine, een SSRI (selective serotonin re-uptake inhibitor), de eliminatie (uitscheiding) van melatonine remt en daarmee de concentratie melatonine in het lichaam verhoogt.⁶⁷ Een andere studie beschrijft juist een remming van de afgifte van melatonine bij fluoxetine (Prozac®), ook een SSRI.⁶⁸ Het precieze werkingsmechanisme of wat het effect is van andere SSRI's is niet bekend. Niemand van de respondenten heeft een SSRI gelijktijdig met melatonine gebruikt.

8.2. Benzodiazepinen

Voorbeelden van benzodiazepinen die als slaapmiddel zijn geregistreerd, zijn: diazepam, flurazepam, lorazepam, lormetazepam, midazolam, nitrazepam, oxazepam, temazepam en triazolam. Sommige benzodiazepinen worden ook als anxiolyticum (tegen angst), antiepilepticum of als antipsychoticum gebruikt.⁶⁹ Negen personen uit de enquête hebben gelijktijdig met melatonine een benzodiazepine gebruikt (2x diazepam, temazepam, zolpidem en 1x nitrazepam, rivotril, oxazepam).

Benzodiazepinen hebben een remmende werking op de synthese van melatonine. Aangezien veel patiënten met een verstoord slaap-waakritme al gedurende langere tijd benzodiazepinen gebruiken, zou dit de klachten kunnen verergeren. Patiënten komen dan in een vicieuze cirkel terecht.^{34, 35, 60}

8.3. Bètablokkers

Bètablokkers worden gebruikt bij bepaalde hartaandoeningen en bij astma. Eén persoon uit de enquête (CVS en FM) had als co-medicatie een bètablokker. Deze persoon gebruikte gedurende 3 maanden dagelijks 4 mg melatonine en ondervond vele bijwerkingen (voornamelijk een verergering van de pijn in spieren en gewrichten). Na stopzetting van het melatonine gebruik heeft het lange tijd geduurd (langer dan 4 week) voordat de klachten afnamen tot het oude niveau.

In de literatuur is beschreven dat bètablokkers de natuurlijke melatonine afgifte doen verminderen.^{5, 34, 35, 60, 70} Dit zou het optreden van slaapstoornissen als bijwerking van bètablokkers kunnen verklaren. Het is nog niet aangetoond of een therapie met melatonine deze bijwerking kan verminderen.⁷⁰ Het lijkt onwaarschijnlijk dat de bijwerkingen bij de persoon uit de enquête veroorzaakt zijn door co-medicatie met de bètablokker.

8.4. Niet steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's)

In de literatuur wordt beschreven dat NSAID's (non-steroidal anti-inflammatory drugs), ook wel prostaglandinesynthetaseremmers, de afgifte van melatonine kunnen onderdrukken en de slaap kunnen verstoren.^{5, 60, 71} Voorbeelden van NSAID's zijn: aspirine, ibuprofen en diclofenac. Vier personen uit de enquête gebruikten naast melatonine ook een NSAID (aspirine, ibuprofen, diclofenac en meloxicam). Drie van de vier gaven aan dat hun gezondheid daardoor verbeterde en nog steeds melatonine te gebruiken.

8.5. Antipsychotica

In één artikel wordt beschreven dat chloorpromazine de uitscheiding van melatonine vertraagd.¹⁴ Het gebruik van chloorpromazine samen met melatonine lijkt daarom niet verstandig. Dit wordt echter niet bevestigd in andere artikelen. Niemand van de ondervraagden heeft tegelijk met melatonine antipsychotica gebruikt.

8.6. Overige geneesmiddelen

Over de invloed van andere geneesmiddelen op de melatonine productie in het lichaam is niets gevonden.

9. Effectiviteit en veiligheid van melatonine

Verschillende factoren kunnen van invloed zijn op de effectiviteit en veiligheid van melatonine. Hieronder worden er een aantal besproken.

9.1. Tijdstip van inname

Het tijdstip van inname lijkt erg belangrijk te zijn voor een positief effect. Sommige onderzoekers beweren dat melatonine het meeste effect heeft op het verschuiven van het slaap-waakritme, als het wordt ingenomen 5 uur voordat de eigen melatonine productie op gang komt. Dit tijdstip kan dus per persoon sterk verschillen.³⁵ Bij jetlag en ploegendiensten moet melatonine juist vlak voor het slapen gaan ingenomen worden.⁵⁴

In een onderzoek uit de Lancet is gekeken naar de effecten van 5 mg melatonine wanneer het 8 uur voor het slapen gaan wordt toegediend bij 10 gezonde personen. Bij de meeste personen werd het slaap-waakritme ernstig verstoord. Na inname van een placebo gebeurde er niets. Uit dit onderzoek blijkt dus dat melatonine invloed heeft op het slaap-waakritme, maar ook dat het innemen van melatonine op een verkeerd tijdstip, ongewenste effecten teweeg kan brengen.⁷² Ook uit ander onderzoek blijkt dat wanneer melatonine op een verkeerd tijdstip wordt ingenomen het slaap-waakritme ontregeld kan raken en dat hypnotische effecten zich op ongunstige tijden kunnen voordoen.^{5, 13, 73}

Uit de gegevens van de enquête blijkt dat er grote verschillen bestaan in het tijdstip van inname en dat er geen rechtstreeks verband lijkt te zijn tussen tijdstip van inname en de effectiviteit (tabel 6). Op elk tijdstip van inname lijkt ongeveer de helft van de gebruikers positief te reageren. Uitschieter is het tijdstip waarbij melatonine 1 uur voor het slapen gaan werd ingenomen. In deze groep gaf 86% aan een verbetering van de slaap te merken.

Dat het innemen van melatonine daadwerkelijk 5 uur voor de eigen productie moet plaatsvinden wordt door deze resultaten dus niet bevestigd. Daar moet bij vermeld worden dat in de enquête werd niet gevraagd naar het tijdstip waarop de eigen melatonine productie op gang komt. Ook werd niet gevraagd naar het precieze tijdstip van inslapen. Bovendien kan het begin van de eigen melatonine productie verschuiven, na een tijdlang melatonine gebruikt te hebben.

9.2. Dosering

De gegevens uit de enquête laten geen eenduidige relatie zien tussen de dosering en de werking en/of bijwerkingen van melatonine (tabel 6). Een verbetering van de slaap werd al bij een dagdosering van 0,1 mg gemeld, terwijl een dosis van 5 mg geen effect had. Daarbij moet wel worden aangetekend dat een dosering boven de 1 mg de plasmaconcentratie van melatonine al ruim boven de natuurlijke plasmaconcentratie laat stijgen.⁵

Bijwerkingen deden zich ook bij verschillende doseringen voor. Bij een dosering van 0,2 mg per dag werd een verslechtering van vele CVS symptomen genoemd, terwijl bij een dosering van 12 mg per dag geen bijwerkingen voorkwamen (deze persoon gebruikte melatonine overigens vanwege onregelmatige diensten en was verder gezond). Bij een dosering van 25 mg per dag werd alleen hevig dromen genoemd (FM patiënt). Twee personen uit de enquête hebben aangegeven geen verschil te merken in effectiviteit bij een hoge en een lage dosering. Twee personen, die gestopt zijn met melatonine vanwege het optreden van verschillende bijwerkingen, zijn later weer gestart met een lagere dosering en hadden toen veel betere ervaringen. In deze gevallen lijkt de effectiviteit en de veiligheid van melatonine wel dosisafhankelijk.

In de literatuur is weinig bekend over de 'juiste' dosering. De meeste studies hebben gekeken naar de effecten van melatonine bij één dosering.⁷³ Uit een aantal studies blijken hogere doseringen vaak niet effectiever dan lagere doseringen.^{54, 73} Verder zijn bijna alle studies gericht op de 'positieve' effecten van melatonine bij één

bepaalde dosering. Hierdoor is er vrijwel geen informatie over het optreden van bijwerkingen in relatie tot de dosering. Het gebrek aan dit soort onderzoek kan leiden tot speculaties en tegenstrijdigheden. Bovendien zou informatie over dosisafhankelijkheid meer informatie kunnen geven over de werkingsmechanismen van melatonine.

Tot nu toe lijkt het erop dat door grote individuele verschillen in biologische beschikbaarheid (absorptie, opnamesnelheid en metabolisme) de juiste dosering per persoon sterk kan verschillen. Mogelijk speelt ook het ziektebeeld of de reden van gebruik hierbij een rol. Bij patiënten met kanker worden vaak hoge doseringen gebruikt (>10 mg). Uit laboratorium- en dierproeven is gebleken dat melatonine in staat is om cytostatisch (remming van tumorgroei) te werken in (hoge) dosering.^{2,5,11, 50} Hier is waarschijnlijk sprake van een ander metabolisme dan bij CVS patiënten.

9.3. Verslaving en gewenning

In de literatuur is niets geschreven over een mogelijk verslavend effect van melatonine. Aangezien melatonine een lichaamseigen stof is, lijkt dit ook niet aannemelijk. Voor veel mensen is melatonine wellicht onmisbaar omdat het bijdraagt aan een goede nachtrust. Ook treden er geen ontwenningverschijnselen op bij het acuut staken van de therapie.

Één persoon uit de enquête had het idee, dat de effectiviteit van melatonine na verloop van tijd afneemt. Wellicht gaat het lichaam door toediening van melatonine na verloop van tijd meer enzymen aanmaken die melatonine afbreken. In de literatuur is hierover echter niets te vinden. Ook andere factoren (bijvoorbeeld spanningen of stress) zouden een vermindering van de effectiviteit kunnen verklaren.

9.4. Grote individuele verschillen

Zoals al eerder genoemd is, zouden grote variaties in de biologische beschikbaarheid (3 tot 76%) kunnen verklaren waarom melatonine bij sommige personen meer effect heeft dan bij anderen. Uit een overzicht van studies is gebleken dat afhankelijk van de dosis, het tijdstip van toediening en de orale toedieningsvorm, de plasmaconcentratie en de eliminatietijd van melatonine sterk kunnen variëren per persoon.⁴³ Ook kan de leeftijd of het gebruik van co-medicatie van invloed zijn op de absorptie, de distributie (verdeling over het lichaam) en het metabolisme.¹⁴ Dit betekent dat de effectieve dosering per persoon sterk kan verschillen.

9.5. Toedieningsvorm

Uit de enquête blijkt dat de toedieningsvorm niet veel invloed heeft op de effectiviteit (of de veiligheid) van melatonine. Zowel met de tabletten als met de capsules zijn de ervaringen verschillend.

Één persoon in de enquête heeft aangegeven dat het gebruik van capsules beter beviel dan het gebruik van tabletten met dezelfde dosering. Het is mogelijk dat bepaalde hulpstoffen in de tablet slecht verdragen worden. Ook zijn er gevallen bekend waarbij de capsules minder goed verdragen worden, maar dit zou te maken kunnen hebben met het feit dat bepaalde capsules gemaakt worden van dierlijke eiwitten. Hiervoor kunnen sommige mensen allergisch zijn.³⁶

9.6. Vervuilingen

Uit enkele Amerikaanse artikelen blijkt dat sommige vrij verkrijgbare melatonine producten (uit de VS) vervuilingen kunnen bevatten (0,1–0,5%). Of deze vervuilingen ook echt bijwerkingen kunnen veroorzaken is niet aangetoond.^{3, 74}

Uit een analyse van een aantal melatoninepreparaten bleek dat gevonden vervuilingen voornamelijk aan melatonine gerelateerde stoffen zijn die tijdens het productieproces ontstaan. Een van de aangetoonde vervuilingen komt overeen met de vervuiling die heeft geleid tot het zogenaamde tryptofaanschandaal. In de jaren 80 werd in de VS tryptofaan op grote schaal gebruikt als natuurlijke slaapbevorderaar. In 1989 was er een uitbraak van het zogenaamde eosinofiel myalgisch syndroom (EMS), een invaliderende spierziekte, waarbij meer dan 1500 mensen werden getroffen en tenminste 37 mensen overleden. Uit onderzoek bleek dat een vervuilde serie tryptofaanpreparaten verantwoordelijk was voor deze uitbraak en dan met name 1 specifieke vervuiling. Een analoge vervuiling is dus aangetroffen in de onderzocht melatoninepreparaten. De auteurs spreken hun zorg hierover uit maar geven wel aan dat de tryptofaandoseringen (3-15g/dag) die geleid hebben tot EMS vele malen hoger waren dan de melatoninedosering (5mg/dag).^{58,78}

10. Contra-indicaties

Een contra-indicatie is een ziekte, aandoening of toestand waarbij een bepaald (genees)middel (in dit geval melatonine) beter niet gebruikt kan worden. Enkele contra-indicaties worden in de literatuur genoemd.

10.1. Auto-immuunziekten

Een auto-immuunziekte is een ziekte waarbij het immuunsysteem tegen het eigen lichaam is gericht. Omdat melatonine het immuunsysteem zou kunnen versterken/stimuleren, is melatonine voor mensen met een auto-immuunziekte dus geen geschikte therapie. Activatie van het immuunsysteem verhoogt de afgifte van helper T cel cytokines, zoals interferon, interleukine-2 en opioide cytokines. Deze cytokines stimuleren het immuunsysteem en uit sommige studies blijkt dat hierdoor o.a. tumorgroei kan worden tegengegaan.^{5, 11,43, 58} Voorbeelden van een auto-immuunziekte zijn: reumatoïde artritis en immuunkankers zoals lymfeklierkanker en leukemie.⁵⁸

10.2. Melatonine tijdens en na de zwangerschap

Melatoninegebruik wordt afgeraden tijdens zwangerschap en tijdens het geven van borstvoeding, omdat de effecten op de foetus of de baby nog onvoldoende bekend zijn. Mogelijk zou melatonine de ontwikkeling van de circadiaanse ritmes bij de foetus of het pasgeboren kind kunnen verstoren.^{5,20} De invloed van melatonine op het hormonale stelsel is ook nog niet helemaal duidelijk (zie ook hoofdstuk 7: verstoorde menstruatiecyclus).

10.3. Lever- en nierziekten

Omdat de lever voor een belangrijk deel bijdraagt aan de eliminatie van melatonine, wordt het gebruik van melatonine bij personen met een leverziekte, zoals levercirrose, afgeraden. Wanneer melatonine niet voldoende wordt afgebroken kan het langere tijd in hoge concentraties in het lichaam aanwezig blijven en mogelijk nadelige gevolgen hebben. Hetzelfde kan gelden voor een slechte nierwerking. Bij een slechte uitscheiding blijft melatonine langere tijd in het lichaam.^{6, 14}

11. Discussie en conclusie

In de vorige hoofdstukken zijn de verschillende effecten (zowel positief als negatief) van melatonine beschreven, zoals die in de enquête en de literatuur naar voren kwamen.

Wat betekenen de resultaten van de enquête nu? De enquête is een inventarisatie en laat zien dat er naast positieve ervaringen ook negatieve ervaringen zijn met het gebruik van melatonine, en dat deze ervaringen zeer uiteenlopend zijn. Wel is het moeilijk te achterhalen of de klachten die gemeld zijn, ook echt het gevolg zijn van het gebruik van melatonine. De klachten kunnen immers ook het gevolg zijn van de ziekte of aandoening, waarvoor melatonine wordt gebruikt. Daarom en ook vanwege de populatie ondervraagden (een relatief klein aantal en wellicht niet representatief voor de gebruikersgroep) moet terughoudend worden omgegaan met de uitkomsten.

11.1. Positieve effecten van melatonine

Uit de enquête blijkt dat de positieve effecten van een melatonine vooral betrekking hebben op het inslapen. Dit sluit aan bij de belangrijkste functie van melatonine in het lichaam, namelijk het reguleren of het synchroniseren van verschillende circadiaanse ritmes, zoals het slaap-waakritme. Melatonine lijkt inderdaad te werken als een tijdgaangevend hormoon dat in staat is de zogenaamde slaapproort te openen.

Uit de literatuurstudie blijkt dat er maar één specifiek onderzoek is gedaan naar de effecten van melatonine bij CVS patiënten.⁷⁷ Daar komt bij dat de oorzaken en de pathologie van het chronische vermoeidheidssyndroom nog altijd onduidelijk zijn. Het verklaren van de eventuele positieve of negatieve effecten van melatonine is daardoor erg moeilijk. Wel zijn er enkele studies verschenen die het melatonine gehalte in het bloed en speeksel van CVS patiënten hebben bepaald. De uitkomsten verschillen. Er is in ieder geval geen verlaagde melatonine productie gevonden bij CVS patiënten. Van de 28 CVS patiënten uit de enquête gaven er 15 aan dat de slaap verbeterde (53,6%). Van deze 15 waren er 3 met alleen CVS.

Melatonine blijkt een duidelijk effect te hebben bij DSPS patiënten. Bij deze patiënten is de eigen melatonine productie vertraagd. Verschillende studies tonen aan dat melatonine het tijdstip van inslapen kan vervroegen en de kwaliteit van de slaap kan verbeteren. Ook uit de enquête blijkt dat een meerderheid (68,8%) van de patiënten met (onder meer) DSPS baat heeft bij het gebruik van melatonine. Van de 4 patiënten met alleen DSPS (dus zonder CVS en/of FM), heeft zelfs iedereen aangegeven dat de slaap verbeterde.

Het effect op fibromyalgie is nog onvoldoende onderzocht. Uit de enquête blijkt dat vooral de kwaliteit van de slaap verbeterde bij patiënten met (onder meer) FM. Dit was het geval bij 10 van de 13 FM patiënten (76,9%). Eén persoon heeft als positief effect een verbetering van één van de fibromyalgie klachten, de (spier)pijn, genoemd.

Bij jetlag en ploegendiensten lijkt melatonine het slaap-waakritme sneller te kunnen aanpassen aan de gewenste tijden. Eén persoon uit de enquête heeft aangegeven melatonine te gebruiken voor onregelmatige diensten. Melatonine bleek het inslapen te vergemakkelijken en de kwaliteit van de slaap te verbeteren.

Melatonine is geen slaadmiddel. Ook is niet aangetoond dat de slaapprobouw door melatonine wordt beïnvloed. Desondanks heeft melatonine bij 28 respondenten, ook zonder DSPS, er toe heeft geleid dat ze een positiever oordeel over hun slaap geven. Verder zijn positieve effecten gemeld als dieper en langer slapen. Bij gezonde proefpersonen is een hypnotisch effect van melatonine waargenomen. Een en ander zou erop kunnen wijzen dat melatonine meer doet dan alleen het slaap-waakritme verschuiven.

Of het gebruik van melatonine nuttig kan zijn bij cachexie, kanker en hoofdpijnaanvallen, zal toekomstig onderzoek verder moeten uitwijzen. Vooralsnog zijn er geen bewijzen gevonden dat melatonine zou helpen tegen veroudering, bij het voorkomen van ziekten, bij het verminderen van spanningen of bij het verbeteren van het seksleven.

11.2. Negatieve effecten (bijwerkingen) van melatonine

Over bijwerkingen van melatonine is niet veel geschreven in de literatuur. Er kan geconcludeerd worden dat er geen specifiek onderzoek is gedaan naar bijwerkingen. Goed onderzoek ontbreekt, omdat melatonine een relatief goedkoop middel is, waar geen patent op rust, en dus commercieel gezien niet interessant is. Vrijwel alle onderzoeken zijn gericht op de positieve effecten, waarbij de bijwerkingenregistraties vrij mager zijn. Ook in placebo gecontroleerde onderzoeken naar de effecten van melatonine toediening wordt nauwelijks ingegaan op de gemelde bijwerkingen. Hierdoor is niet altijd mogelijk om de gemelde bijwerkingen in de enquête aan de hand van de bekende literatuur te staven en/of te verklaren. Ook de resultaten uit de enquête moeten met terughoudendheid geïnterpreteerd worden. De klachten zouden namelijk ook het gevolg kunnen zijn van de ziekte of aandoening, waarvoor melatonine wordt gebruikt of een combinatie van beide. Ook kunnen sommige klachten ontstaan door het optreden van een andere ziekte of het gebruik van andere medicijnen. Uit de enquête blijkt dat meer dan de helft (57,8%) van de deelnemers heeft aangegeven dat naast de aandoening waarvoor melatonine wordt gebruikt, ook een andere ziekte of aandoening aanwezig was. Tweederde van de deelnemers gebruikten naast melatonine ook gelijktijdig andere geneesmiddelen. Er is echter geen verband te ontdekken tussen het optreden van bijwerkingen en het gebruik van co-medicatie of het aanwezig zijn van een andere ziekte. Over de invloed van co-medicatie op de effecten van toegediend melatonine is vrijwel niets bekend in de literatuur. Bepaalde geneesmiddelen blijken wel de eigen melatonine productie te kunnen beïnvloeden. Uit de enquête blijkt verder dat de gemelde bijwerkingen zeer uiteenlopend zijn (zie tabel 8). Bij 9 personen (waarvan 6 met onder meer CVS) was door gebruik van melatonine de algehele gezondheid duidelijk verslechterd.

Er is dus nog veel onduidelijk over mogelijke bijwerkingen bij het gebruik van melatonine. Goede placebo gecontroleerde onderzoeken zijn daarom noodzakelijk. In hoofdstuk 7 is geprobeerd om voor zoveel mogelijk bijwerkingen, die in de enquête en de literatuur zijn genoemd, een mogelijke verklaring te geven. Echter, duidelijke werkingsmechanismen zijn niet bekend. Ook de blijvende verslechtering (voornamelijk spierslapte en symptomen van CVS) bij een klein aantal personen kan niet worden verklaard. Overigens geldt hier ook dat deze klachten evengoed te maken zouden kunnen hebben met het onderliggende ziektebeeld als met het gebruik van melatonine of een combinatie van beide.

11.3. Andere oorzaken voor de negatieve effecten?

Sommige bijwerkingen lijken te maken te hebben met de natuurlijke werking van melatonine. Echter, bij veel personen doen deze effecten zich op ongunstige tijden voor (bijvoorbeeld te vroeg op de avond of overdag), waardoor ze als bijwerkingen ervaren worden. De dosering en het tijdstip van inname zouden factoren kunnen zijn die mede het effect van melatonine kunnen beïnvloeden. Een langzame opname of een slechte afbraak van melatonine zou kunnen resulteren in een te hoge dosering overdag. Daarnaast blijkt uit een aantal onderzoeken dat het toedienen van melatonine op een verkeerd tijdstip, het slaap-waakritme en andere biologische ritmen ernstig zou kunnen ontregelen, waardoor ook bijwerkingen kunnen optreden. Een aantal van de genoemde klachten in de enquête lijken bij bovenstaande mogelijke oorzaken aan te sluiten (hypnotische klachten, vaak of moeilijk wakker worden, hoofdstuk 7). In verband met het juiste tijdstip van toediening lijkt daarom belangrijk om te weten hoe de eigen melatonine afgifte verloopt. In veel onderzoeken naar de effectiviteit van melatonine is niet gekeken naar het verloop van de melatonine concentraties bij de proefpersonen voor aanvang van het experiment. Dit houdt in dat iemand, waarbij de eigen melatonine afgifte 1 uur is vertraagd, evenveel uren voor dat tijdstip moet beginnen met het slikken van melatonine, als iemand waarbij de eigen melatonineafgifte bijvoorbeeld 4 uur is vertraagd. Daarnaast verschilt het tijdstip van inname ook per onderzoek: bij DSPS 5 uur voor de eigen melatonineproductie op gang komt, bij jetlag en ploegendiensten "gewoon" vlak voor het slapen

gaan.^{7,35,54} Een en ander zou de uitkomsten van deze onderzoeken kunnen vertekenen. Het bepalen van het juiste tijdstip van inname blijft dus erg moeilijk, temeer omdat ook de individuele opnamesnelheid daarbij een rol speelt. In de literatuur zijn weinig studies gevonden die dit specifiek hebben onderzocht.

Van evengroot belang is de invloed die de dosering zou kunnen hebben op de veiligheid van melatonine. Door de personen uit de enquête zijn verschillende doseringen gebruikt. Bij een dosering van 0,2 mg per dag werd een verslechtering van vele CVS symptomen genoemd, terwijl een andere CVS patiënt bij een dosering van 3 mg per dag geen bijwerkingen meldde. Bij twee personen leek de effectiviteit dosisafhankelijk. Het lijkt erop dat door grote individuele verschillen in biologische beschikbaarheid (absorptie, metabolisme) en uitscheiding, de juiste dosering per persoon sterk kan verschillen. Kennis over de eigen biologische beschikbaarheid en uitscheiding lijkt daarom ook gewenst. Tot op heden is er nog geen onderzoek gedaan naar melatonine gebruik, waarbij met deze individuele verschillen rekening is gehouden. In de meeste onderzoeken wordt gebruik gemaakt van één dosering (meestal 5 mg melatonine per dag). Ook over de effecten van hoge doseringen op de lange termijn is niets bekend.

In de enquête is ook gekeken of de duur van de ziekte, de mate van vermoeidheid, de leeftijd en het geslacht van invloed zouden kunnen zijn op de veiligheid en/of effectiviteit van melatonine. Dit blijkt op het eerste gezicht niet zo te zijn, maar door het kleine aantal ondervraagden met een grote variatie in gezondheidssituatie, kunnen hier geen conclusies getrokken worden.

11.4. Relatie ziektebeelden en reactie op melatonine?

Uit de resultaten van de enquête blijkt dat verschillende aandoeningen (CVS, DSPS en FM) op meerdere patiënten van toepassing zijn. Er bestaat veel overlap. Dit maakt het verklaren van de effecten en het begrijpen van werkingsmechanismen extra ingewikkeld.

Uit de enquête blijkt dat bij 16 van de 28 CVS patiënten het gebruik van melatonine het inslapen verbetert. Van deze 16 hebben 8 naast CVS ook DSPS. Voor het positieve effect van melatonine lijkt de aanwezigheid van DSPS bij CVS patiënten dus een belangrijke reden, maar ook een direct effect van melatonine op de slaap zelf lijkt niet ondenkbaar. Bij 12 van de 16 respondenten met (onder meer) DSPS verbeterde het inslapen. Negen daarvan gaven aan beter te slapen met melatonine. Van de 4 patiënten met alleen DSPS (dus zonder CVS en/of FM), heeft iedereen aangegeven beter in te slapen en dat de slaap is verbeterd. De vanuit de literatuur bekende invloed van melatonine op de regulatie van het slaap-waakritme blijkt uit deze resultaten. De respondent met alleen FM heeft ook aangegeven beter (in) te slapen met melatonine.

Van de respondenten zonder CVS heeft 75% aangegeven dat de slaap is verbeterd, tegenover 53,6% van de personen met CVS. Dit zou erop kunnen wijzen dat melatonine bij CVS of gecombineerde ziektebeelden met CVS minder goed aanslaat. Waarschijnlijk spelen bij CVS patiënten ook andere factoren een rol bij de slaapproblemen en de vermoeidheidsklachten. Opvallend is ook dat 6 van de 9 patiënten die hebben aangegeven verslechterd te zijn door het gebruik van melatonine, lijden aan (onder meer) CVS. Omdat bij CVS een verstoord immuunsysteem een rol lijkt te spelen en melatonine het immuunsysteem stimuleert zou in die richting wellicht een verklaring voor deze verslechtering gezocht kunnen worden. Hetzelfde geldt voor de chronische verslechtering van 4 van deze 6 respondenten.

Wat verder opviel uit de resultaten van de enquête was, dat personen die allergisch zijn iets slechter lijken te reageren op melatonine dan personen die niet allergisch zijn: van de niet-allergische personen reageert ongeveer 83% positief en 5% negatief op melatonine, bij de allergische personen reageert ongeveer 52% positief en 30% negatief op melatonine. Wat hier de oorzaak van kan zijn is niet duidelijk. Het immuun systeem is bij mensen met allergieën extra geprikkeld. Melatonine stimuleert het immuunsysteem waardoor allergische mensen wellicht meer last van bijwerkingen hebben. Het is niet waarschijnlijk dat allergie voor bepaalde hulpstoffen in de tablet of voor de omhulsels van de capsules een rol speelt, daar een dergelijk specifieke allergie door geen van de respondenten is genoemd.

11.5. Aanbevelingen voor het gebruik van melatonine

Voor een goed gebruik van melatonine lijkt het belangrijk om te weten hoe de eigen melatonine afgifte eruit ziet. Dit kan bepaald worden in een onderzoek in bloed, speeksel of urine. Aan de hand van deze gegevens kan bepaald worden of de afgifte van melatonine is verstoord (vertraagd, vervroegd of misschien helemaal niet aanwezig) en of een therapie met melatonine nuttig kan zijn. Vervolgens moet bepaald worden wat het juiste tijdstip van inname is. Ook informatie over de eigen biologische beschikbaarheid (absorptie, metabolisme, lever/nierfunctie) lijkt gewenst. Dit is in de praktijk echter moeilijk eenvoudig te achterhalen. Het is daarom raadzaam met een lage dosering (0,1 mg) te beginnen en deze eventueel rustig op te bouwen tot het gewenste effect is bereikt.

Vooraf bij personen met een verschoven slaap-waakritme kan een therapie met melatonine zinvol zijn. Het is belangrijk om hierin begeleid te worden door een ter zake kundige arts.

Ook is het belangrijk om op de hoogte te zijn van de werking van melatonine en de mogelijke bijwerkingen. Over het algemeen wordt melatonine goed verdragen en geeft het weinig bijwerkingen, maar het is belangrijk om te weten dat verkeerd gebruik de natuurlijke werking van melatonine kan laten omslaan in vervelende bijwerkingen. Daarnaast is het belangrijk om aan de arts door te geven welke geneesmiddelen verder gebruikt worden. Er zijn namelijk geneesmiddelen die het natuurlijke slaap-waakritme kunnen verstoren of de werkzaamheid van melatonine beïnvloeden.

Het gebruik van melatonine wordt afgeraden aan zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven, mensen met lever/nierziekten, mensen met auto-immuunziekten of mensen die overgevoelig zijn voor één van de componenten van de tablet of de capsule.

11.6. Conclusie

Melatonine is een niet-geregistreerd geneesmiddel. In de populaire literatuur worden verschillende effecten toegeschreven aan melatonine: het zou helpen tegen veroudering, het voorkomt ziekten, het gaat spanningen tegen en verbetert het seksleven. Voor deze effecten is het bewijs echter nog niet geleverd.

Dat melatonine een belangrijke rol speelt bij de regulering van biologische ritmen en de slaap is vrijwel zeker. In welke mate staat nog niet helemaal vast. Hoewel er de laatste jaren steeds meer duidelijkheid is gekomen in de farmacologie en het werkingsmechanisme van melatonine, is het 'hele plaatje' nog lang niet compleet. Er is weinig onderzoek gedaan naar mogelijke bijwerkingen of het toedienen van melatonine op verkeerde tijdstippen. Ook de effecten op de lange termijn zijn nog onvoldoende onderzocht. Het is onduidelijk wat de gevolgen kunnen zijn bij chronisch melatonine gebruik. Is het mogelijk dat de gebruiker afhankelijk wordt van het hormoon? Zou de natuurlijke productie na een tijd onderdrukt of juist versterkt kunnen worden? Kan een langdurige gebruiker permanente (neuropsychische) schade lijden? Wat zijn de precieze contra-indicaties? En hoe zit het precies met de biologische beschikbaarheid?

Dit soort vragen zullen in toekomstig onderzoek beantwoord moeten worden om een zo veilig mogelijke therapie met melatonine te kunnen garanderen. Bovendien zullen gebruikers voldoende ingelicht moeten worden over het juiste gebruik, de werking en mogelijke bijwerkingen van melatonine. Dit gebeurt op dit moment nog onvoldoende.

De resultaten van de enquête geven een overzicht van de (bij)werkingen van een specifiek groep gebruikers. Daaruit blijkt dat de individuele uitgangshouding een grote rol speelt bij de ervaringen. De opname en uitscheiding van melatonine kunnen sterk verschillen van persoon tot persoon, de ziektebeelden lopen erg uiteen en de interactie tussen de ziektebeelden en het melatoninegebruik zijn niet bekend. Daar komt bij dat veel personen melatonine al langere tijd geleden hebben gebruikt. Duidelijk is wel dat melatonine niet voor iedereen met slaapproblemen de oplossing is. Het onderzoek naar bijwerkingen, vooral ook bij langdurig gebruik, is nog lang niet afgerond. Mogelijk kunnen de uitkomsten van deze enquête bijdragen aan gericht onderzoek naar bijwerkingen in de toekomst.

Literatuur

- 1 www.melatonine.nl. Melatonine. April 2002
- 2 Drijfhout WJ. *Melatonine on-line: development of trans pineal microdialysis and its application in pharmacological and chronobiological studies*. 1996. Proefschrift. Groningen: Rijksuniversiteit Groningen
- 3 Sawin CT. *Physiology and clinical use of melatonin*. UpToDate 2000: <http://primarycare.medscape.com/>
- 4 Informatorium Medicamentorum 2001
- 5 Nagtegaal JE. *Pharmacological, chronobiological and clinical aspects of melatonin*. Proefschrift. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam
- 6 Nowak JZ, Zawilska JB. *Melatonin and its physiological and therapeutic properties*. Pharmacy World and Science 1998; 20(1): 18-27
- 7 Sanders DC, Chaturvedi AK, Hordinsky JR. *Melatonin: aeromedical, toxicopharmacological, and analytical aspects*. Journal of Analytical Toxicology 1999; 23: 159-65
- 8 Westerink BHC, Dijkstra D. *Het centraal zenuwstelsel*. 1999. Groningen: Universitair Centrum voor Farmacie
- 9 Nagtegaal JE, Kerkhof GA, Smits MG. *Van spaghetti tot melatonin*. Pharmaceutisch Weekblad 2000; 135: 794-8
- 10 Zitman FG. *Slaapstoornissen*. Pharmaceutisch Weekblad 1997; 132: 1090-7
- 11 Brzezinski A. *Melatonin in humans*. New England journal of medicine 1997; 336: 186-95
- 12 Penev PD, Zee PC. *Melatonin: a clinical perspective*. Annals of neurology 1997; 42: 545-553
- 13 Enzlin M. *Slapen lijkt sleutel tot genezing*. Verpleegkunde Nieuws 2000; 23 maart: 24-27
- 14 Arendt J. *Safety of melatonin in long-term use*. Journal of biological rhythms 1997; 12(6): 673-81
- 15 www.fitnessnet.nl/ubb2/viewtopic.php?topicid=209. Fitnessnet Forum. April 2002
- 16 Menaker M. *Commentary: what does melatonin do and how does it do it?* Journal of biological rhythms 1997; 12(6): 532-4
- 17 Venema FJ. *Tomaten in de strijd geworpen*. Pharmaceutisch Weekblad 1997; 132: 467-8
- 18 Bouvy M. *Melatonine is een echt geneesmiddel*. Pharmaceutisch Weekblad 1996; 131: 154-5
- 19 Voorlichtingsfolder 'Melatonine'. Ziekenhuis Gelderse Vallei. 2001
- 20 Nagtegaal JE, Van Der Meer YG, Smits MG. *Melatonin*. Pharmaceutisch Weekblad 1996; 131: 546-9
- 21 Di W, Kadva A, Johnston A, et al. *Variable bioavailability of oral melatonin*. New England Journal of Medicine 1997; 336: 1028-9
- 22 DeMuro RL, Nafziger AN, Blask DE, et al. *The absolute bioavailability of oral melatonin*. Journal of clinical pharmacology 2000; 40(7): 781-4
- 23 Van Der Meer JWM. *Chronisch-vermoeidheidssyndroom*. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 1997; 141(31): 1507-9
- 24 Folder ME-Stichting. *Chronisch vermoeidheidssyndroom*. 2002. Hilversum: ME-Stichting
- 25 Bleijenberg G, Bazelmans E, Prins J. *Chronisch vermoeidheidssyndroom*. 2001. Houtem/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum
- 26 www.mefonds.nl. ME-Fonds. April 2002
- 27 Dekker MJ, Romkes JAJ, Haveman LM. *Het chronisch-moeheidssyndroom/myalgische encefalomyelitis*. 1995. Groningen: Wetenschapswinkel Geneeskunde en Volksgezondheid
- 28 Swanink CMA. *Chronic Fatigue Syndrome: clinical, microbiological and immunological aspects*. 1996. Proefschrift. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen
- 29 Blondel-Hill E, Shafran SD. *Treatment of the chronic fatigue syndrome*. Drugs 1993; 46(4): 639-51
- 30 Holmes, et al. *Chronic fatigue syndrome: a working case definition*. Annals of internal medicine 1988; 108: 387-9

- 31 Van Doornen L. *Burnout en hormonen*. Algemeen Dagblad. 19 maart 1999.
www.xs4all.nl/~loutre/bo5seh.html. Juni 2002
- 32 Regestein QR, Monk TH. *Delayed sleep phase syndrome: a review of its clinical aspects*. American journal of psychiatry 1995; 152(4): 602-8
- 33 Shibui K, Uchiyama M, Okawa M. *Melatonin rhythms in delayed sleep phase syndrome*. Journal of biological rhythms 1999; 14: 72-6
- 34 Nagtegaal JE, Smits MG, Van Der Meer YG. *Melatonine: de toepassing bij een verstoord waak-slaapritme*. Pharmaceutisch Weekblad 1994; 129: 859-61
- 35 Smits MG, Nagtegaal JE, Swart ACW. *Het synchroniseren van de biologische klok bij een verstoord slaap-waakritme*. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 1996; 140(28): 1429-31
- 36 Gesprek met Ria van Rooij, verpleegkundige op de ME-poli bij Ziekenhuis Gelderse Vallei, Veenendaal, 24 juni 2002 (zie bijlage 1)
- 37 Kayumov L, Brown G, Jindal R, et al. *A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of the effect of exogenous melatonin on delayed sleep phase syndrome*. Psychosomatic Medicine 2001; 63: 40-8
- 38 Klerman EB, Goldenberg DL, Brown EN, et al. *Circadian rhythms of women with fibromyalgia*. Journal of clinical endocrinology & metabolism 2001; 86: 1034-9
- 39 www.fibromyalgie.nl. Fibromyalgie. Juni 2002
- 40 www.fibromyalgie.nu. Fibromyalgie. Juni 2002
- 41 Korszun A, Sackett-Lundeen L, Papadopoulos E, et al. *Melatonin levels in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome*. Journal of rheumatology 1999; 26: 2675-80
- 42 Press J, Phillip M, Neumann L, et al. *Normal melatonin levels in patients with fibromyalgia syndrome*. Journal of rheumatology 1998; 25: 551-5
- 43 Guardiola-Lemaître B. *Toxicology of melatonin*. Journal of Biological Rhythms 1997; 12(6): 697-706
- 44 Puccio M, Nathanson L. *The cancer cachexia syndrome*. Seminars in oncology 1997; 24: 277-87
- 45 Mantovani G, Maccio A, Massa E. *Managing cancer-related anorexia/cachexia*. Drugs 2001; 61(4): 499-514
- 46 Dollins AB, Zhdanova IV, Wurtman RJ, et al. *Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance*. Physiology 1994; 91: 1824-8
- 47 Williams G, Pirmohamed J, Minors D, et al. *Dissociation of body-temperature and melatonin secretion circadian rhythms in patients with chronic fatigue syndrome*. Clinical Physiology 1996; 16(4): 327-37
- 48 Knook L, Kavelaars A, Sinnema G, et al. *High nocturnal melatonin in adolescents with chronic fatigue syndrome*. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2000; 85: 3690-2
- 49 Van De Luit L, Van Der Meulen J, Cleophas TJM, et al. *Amplified amplitudes of circadian rhythms and nighttime hypotension in patients with chronic fatigue syndrome: improvement by inopamil but not by melatonin*. Angiology 1998; 49: 903-8
- 50 Natale DR, Sabrina WH. *Melatonin*. Clinical Toxicology Review 1997 (october); 20(1).
www.maripoisoncenter.com/ctr/9710melatonin.html. Juni 2002
- 51 Djeridane Y, Pitrosky B, Vivien-Roels B, et al. *Long-term daily melatonin infusion induces a large increase in N-acetyltransferase activity*. Journal of pineal research 2000; 29(2): 65-73
- 52 Weaver DR. *Reproductive safety of melatonin: a "wonder drug" to wonder about*. Journal of biological rhythms 1997; 12(6): 682-9
- 53 Citera G, Arias MA, Maldonado-Cocco JA, et al. *The effect of melatonin in patients with fibromyalgia: a pilot study*. Clinical rheumatology 2000; 19(1): 9-13
- 54 Herxheimer A, Petrie KJ. *Melatonin for the prevention and treatment of jet lag (Cochrane Review)*. Cochrane Library 2002
- 55 Arendt J, Skene DJ, Middleton B. *Efficacy of melatonin treatment in jet lag, shift work, and blindness*. Journal of biological rhythms 1997; 12(6): 604-617
- 56 Gagnon B, Bruera E. *A review of the drug treatment of cachexia associated with cancer*. Drugs 1998; 55(5): 675-688

- 57 www.geocities.com/delayed_sleep/melatonin.html. Melatonin. April 2002
- 58 www.skepp.be/thema/melatonine.html. Melatonine, wondermolecule? April 2002
- 59 Dollins AB, Lynch HJ, Wurtman RJ, et al. *Effect of pharmacological daytime doses of melatonin on human mood and performance*. Psychopharmacology 1993; 112: 490-6
- 60 Garfinkel D, Zisapel N. *The use of melatonin for sleep*. Nutrition 1998; 14: 53-5
- 61 Bubenik GA. *Localization, physiological significance and possible clinical implication of gastrointestinal melatonin*. Biological signals and receptors 2001; 10(6): 350-66
- 62 Kvetnoy IM, Ingel IE, Kvetnaia TV, et al. *Gastrointestinal melatonin: cellular identification and biological role*. Neuroendocrinology letters 2002; 23(2): 121-32
- 63 Wesseling H, Neef C, De Graeff PA, et al. *Algemene Farmacotherapie*. 1999. Houtem/Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum
- 64 Richardson BA, Studier EH, Stallone JN, et al. *Effects of melatonin on water metabolism and renal function in male Syrian hamsters*. Journal of pineal research 1992; 13(2): 49-59
- 65 Luboshitzky R, Levi M, Shen-Orr Z. *Long-term melatonin administration does not alter pituitary-gonadal hormone secretion in normal men*. Human reproduction 2000; 15(1): 60-5
- 66 Doolen S, Krause DN, Dubocovich ML, et al. *Melatonin mediates two distinct responses in vascular smooth muscle*. European journal of pharmacology 1998; 345(1): 67-9
- 67 Hartter S, Grozinger M, Weigmann H, et al. *Increased bioavailability of oral melatonin after fluvoxamine coadministration*. Clinical pharmacology and therapeutics 2000; 67(1): 1-6
- 68 Childs PA, Rodin I, Martin NJ, et al. *Effect of fluoxetine on melatonin in patients with seasonal affective disorder and matched controls*. British journal of psychiatry 1995; 166(2): 196-8
- 69 Farmacotherapeutisch Kompas 2002
- 70 Stoschitzky K, Sakotnik A, Lercher P, et al. *Influence of beta-blockers on melatonin release*. European journal of clinical pharmacology 1999; 55: 111-5
- 71 Murphy PJ, Myers BL, Badia P. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs alter body temperature and suppress melatonin in humans*. Physiology and behavior 1996; 59(1): 133-9
- 72 Middleton BA, Stone BM, Arendt J. *Melatonin and fragmented sleep patterns*. Lancet 1996; 348: 551-2
- 73 Roth T, Richardson G. *Commentary: Is melatonin administration an effective hypnotic?* Journal of biological rhythms 1997; 12(6): 666-9
- 74 Naylor S, Johnson KL, Williamson BL et al. *Structural characterization of contaminants in commercial preparations of melatonin by on-line HPLC-electrospray ionization-tandem mass spectrometry*. Adv.Exp.Med.Biol. 1999; 467:769-77
- 75 Vojdani A, Choppa PC, Lapp CW. *Downregulation of Rnase L inhibitor correlates with upregulation of interferoninduced proteins (2-5A synthetase and Rnase L) in patients with chronic immune dysfunction syndrome*. J.Clin. Lab. Immunolog. 1998; 50 (1): 1-16
- 76 Lamberg L. *Melatonin potentially useful but safety, efficacy remain uncertain*. JAMA 1996; 276 (13): 1011-1014.
- 77 Smits MG, van Rooy R, Nagtegaal JE. *Influence of melatonin on quality of life in patients with chronic fatigue and late melatonin onset*. Journal of Chronic Fatigue Syndrome 2002; (10 (3/4)): 25-35
- 78 Williamson BL, Tomlinson AJ et al. *Contaminants in commercial preparations of melatonin*. Mayo. Clin. Proc. 1997 (72):1094-1095
- 79 <http://news.bbc.co.uk/1/hi/health/117791.stm> Health Immune system blamed for Chronic Fatigue Syndrome . November 2002

Bijlagen

Bijlage 1: Interview Ria van Rooij

*Gesprek met Ria van Rooij, verpleegkundige op de ME-poli van Ziekenhuis Gelderse Vallei
Veenendaal, 24 juni 2002*

Verpleegkundige Ria van Rooij leed jarenlang aan een ernstige vorm van het chronisch vermoeidheidssyndroom. Na gebruik van melatonine genas zij verrassend snel en kon ze binnen een half jaar stoppen met de melatonine capsules. Nu runt ze op het spreekuurcentrum van het Ziekenhuis Gelderse Vallei in Veenendaal het verpleegkundig deel van de ME-poli.

In een gesprek heeft zij verteld over haar persoonlijke ervaring met melatonine en over de algemene ervaringen van melatonine-gebruikers van de ME-poli.

Het volgende is o.a. besproken:

- De gang van zaken op de ME-poli: het slaap-waakritme van patiënten wordt onderzocht via een EEG en de eigen melatonine productie (speekseltest). Alleen patiënten met een verschoven melatonine ritme worden behandeld.
- Werking van melatonine: openen van de 'slaapproort'; grote individuele verschillen; het gelijkstellen van de biologische klok
- Factoren die een negatieve invloed kunnen hebben op de werking van melatonine: stress (adrenaline); perfectionistische levensstijl; psychische afwijkingen; psychiatrische ziekten; sederende middelen; leverziekten; bèta-blokkers; geen tijd nemen voor het genezen van de vermoeidheid; ondervoeding; allergisch zijn voor capsules
- Oorzaken van een verschoven ritme: virusinfecties; stress; ADHD; angst; whiplash; alcohol; hormonale afwijkingen
- Bijwerkingen: vaak het gevolg van de natuurlijke werking van melatonine; sommige bijwerkingen zijn moeilijk te verklaren (bijvoorbeeld spierzwakte en duizeligheid)

Bijlage 2: Vragenlijst Melatonine

Instructie:

De meeste vragen zijn gesloten vragen. Dit betekent dat u het hokje kunt aankruisen dat het meest op u van toepassing is. Er zijn ook open vragen gebruikt in de vragenlijst. Bij deze vragen schrijft u het antwoord dat het meest op u van toepassing is op de open lijn. Verder is het belangrijk dat u steeds alle vragen invult. Lees de vraag altijd eerst aandachtig door voordat u een antwoord geeft.

De volgende vragen hebben betrekking op uw huidige gezondheid

1. Is het chronisch vermoeidheid syndroom (CVS) / myalgische encephalomyelitis (ME) op u van toepassing?
☐ nee: **ga verder met vraag 4**
☐ ja
Indien ja, hoe lang lijdt u al aan dit syndroom?
2. Is deze diagnose door een arts gesteld?
☐ ja
☐ nee
3. Is deze diagnose gesteld voordat u met melatonine begon?
☐ ja
☐ nee
4. Is het delayed sleep phase syndrome (DSPS) op u van toepassing?
= op een later tijdstip gemakkelijk in slaap vallen, bijvoorbeeld om 3 uur 's nachts, en 's morgens pas laat wakker, bijvoorbeeld om 11 uur, verder ongestoorde slaapopbouw
☐ nee: **ga verder met vraag 7**
☐ ja
Indien ja, hoe lang lijdt u al aan dit syndroom?
5. Is deze diagnose door een arts gesteld?
☐ ja
☐ nee
6. Is deze diagnose gesteld voordat u met melatonine begon?
☐ ja
☐ nee
7. Lijdt u aan Fibromyalgie (FM)?
☐ nee: **ga verder met vraag 10**
☐ ja
Indien ja, hoe lang lijdt u al aan deze ziekte?
8. Is deze diagnose door een arts gesteld?
☐ ja
☐ nee

9. Is deze diagnose gesteld voordat u met melatonine begon?

- ☐ ja
☐ nee

10. Lijdt u op dit moment aan een andere (chronische) ziekte/aandoening?

- ☐ ja
☐ nee

Zo ja, aan welke ziekte/aandoening lijdt u?

11. Lijdt u op dit moment aan leukemie?

- ☐ ja
☐ nee

12. Wat is op u van toepassing? (meerdere antwoorden zijn mogelijk)

- ☐ mijn ziekte is seizoensgebonden (er is verschil tussen zomer en winter)
☐ stress heeft een rol gespeeld bij het ziek worden
☐ een of meer virusinfecties hebben een rol gespeeld bij het ziek worden
☐ geen van bovenstaande stellingen

13. Bent u allergisch/overgevoelig?

- ☐ ja
☐ nee

Zo ja, waar bent u allergisch voor?

.....
.....

14. Hoe vaak drinkt u gemiddeld alcohol?

- ☐ nooit
☐ af en toe een aantal glazen tijdens weekend/feestjes/of iets dergelijks
☐ 1 glas per dag
☐ 2-4 glazen per dag
☐ 5 of meer glazen per dag

15. Rookt u?

- ☐ ja
☐ nee

16. Gebruikt u op dit moment medicijnen?

- ☐ ja
☐ nee

Zo ja, welke? Vul onderstaand schema in:

Naam geneesmiddel (zie verpakking):	Aantal mg (dosis):	Inname-schema:	Klacht:
bijvoorbeeld: diclofenac	50 mg	3 maal per dag 1 tablet	reuma
bijvoorbeeld: paracetamol		ongeveer 3 tabletten per week	hoofdpijn

17. Met behulp van onderstaande uitspraken willen wij een indruk krijgen van hoe u zich de laatste dagen voelt. Hoe meer u de uitspraak van toepassing vindt, hoe meer u het kruisje naar links, richting 'ja, dat klopt' kunt plaatsen. Sla geen uitspraken over en plaats telkens één kruisje bij iedere uitspraak. Er zijn geen foute antwoorden. Het gaat om uw eerste indruk.

Voorbeeld:

* Ik voel me ontspannen *

Wanneer u vindt dat het *helemaal niet* klopt dat u zich de laatste dagen ontspannen voelt, plaatst u een kruisje in het rechter hokje; dus zo:

Ja, dat klopt

				X
--	--	--	--	---

Nee, dat klopt niet

1	Ik voel me fit	Ja, dat klopt						Nee, dat klopt niet
2	Lichamelijk voel ik me tot weinig in staat	Ja, dat klopt						Nee, dat klopt niet
3	Ik zit vol activiteit	Ja, dat klopt						Nee, dat klopt niet
4	Ik heb zin om allerlei leuke dingen te gaan doen	Ja, dat klopt						Nee, dat klopt niet
5	Ik voel me moe	Ja, dat klopt						Nee, dat klopt niet
6	Ik vind dat ik veel doe op een dag	Ja, dat klopt						Nee, dat klopt niet
7	Als ik ergens mee bezig ben, kan ik mijn gedachten er goed bijhouden	Ja, dat klopt						Nee, dat klopt niet
8	Lichamelijk kan ik veel aan	Ja, dat klopt						Nee, dat klopt niet
9	Ik zie er tegen op om iets te doen	Ja, dat klopt						Nee, dat klopt niet
10	Ik vind dat ik weinig doe op een dag	Ja, dat klopt						Nee, dat klopt niet
11	Ik kan me goed concentreren	Ja, dat klopt						Nee, dat klopt niet
12	Ik voel me uitgerust	Ja, dat klopt						Nee, dat klopt niet
13	Het kost me moeite ergens mijn gedachten bij te houden	Ja, dat klopt						Nee, dat klopt niet
14	Lichamelijk voel ik me in een slechte conditie	Ja, dat klopt						Nee, dat klopt niet
15	Ik zit vol plannen	Ja, dat klopt						Nee, dat klopt niet
16	Ik ben gauw moe	Ja, dat klopt						Nee, dat klopt niet
17	Er komt weinig uit mijn handen	Ja, dat klopt						Nee, dat klopt niet
18	De zin om dingen te ondernemen ontbreekt mij	Ja, dat klopt						Nee, dat klopt niet
19	Mijn gedachten dwalen gemakkelijk af	Ja, dat klopt						Nee, dat klopt niet
20	Lichamelijk voel ik me in een uitstekende conditie	Ja, dat klopt						Nee, dat klopt niet

De volgende vragen hebben betrekking op de 'aanschaf' van melatonine

18. Hoe bent u in aanraking gekomen met melatonine?

- ☐ via een arts
- ☐ via een vriend/vriendin/bekende/familie
- ☐ via internet
- ☐ anders, namelijk:

19. Wat is/was de reden van melatonine gebruik? Voor welke specifieke klachten gebruikt(e) u melatonine?

.....

.....

.....

.....

.....

20. Waar heeft u de melatonine gekocht?

- ☐ apotheek
- ☐ drogist
- ☐ internet
- ☐ anders, namelijk:

21. Gebruikt(e) u melatonine op recept?

- ☐ ja
- ☐ nee

De volgende vragen hebben betrekking op het gebruik van melatonine

22. Gebruikt u op dit moment melatonine?

- ☐ ja, vanaf

(graag zo gedetailleerd mogelijk, bijvoorbeeld:

vanaf 1 juli 2001 of anders

vanaf juli 2001 of anders

vanaf zomer 2001)

- ☐ nee

Zo nee, in welke periode heeft u melatonine gebruikt?

.....

.....

(graag zo gedetailleerd mogelijk, bijvoorbeeld:

1 juli 2001 t/m 12 december 2001 of anders

juli 2001 t/m december 2001 of anders

zomer 2001 t/m najaar 2001)

23. Welk(e) van onderstaande preparaten heeft u gebruikt/gebruikt u?

(u kunt meerdere preparaten aankruisen)

- ☐ Ultra Snooze®, Kernpharm, tabletten, 2.5 mg
- ☐ Melatonine, Vital Cell Life, tabletten, 0.1 mg
- ☐ Melatonine, Vital Cell Life, capsules, 0.5 mg
- ☐ Melatonine, Vital Cell Life, tabletten, 1 mg TR
- ☐ Melatonine, Vital Cell Life, capsules, 3 mg
- ☐ Melatonine, Vital Cell Life, capsules, 5 mg
- ☐ Melatonine, Vital Cell Life, capsules, 10 mg
- ☐ Bio Melatonine Complex, Pharma Nord, zuigtabletten
- ☐ Optimax® Welterusten Complex, capsules pro-melatonine
- ☐ Melatomatine®, Districare, tabletten
- ☐ Capsules van de apotheek zelf: aantal mg:
- ☐ Tabletten van de apotheek zelf: aantal mg:
- ☐ Weet niet: vul hieronder dan wel graag toedieningsvorm en aantal mg in
- ☐ Anders, namelijk:

.....
(graag naam op de verpakking, toedieningsvorm en aantal mg opschrijven,
bijvoorbeeld: Vital Cell Life, tabletten, 10 mg)

24. Hoeveel tabletten/capsules nam/neemt u per keer in?

.....
.....

25. Bent u steeds meer tabletten gaan gebruiken volgens een vast schema (opbouwschema)?

- ☐ ja
- ☐ nee

Zo ja, hoe zag dit opbouwschema eruit?

.....
.....
.....

26. Op welk tijdstip van de dag gebruikt(e) u melatonine?

- ☐ vlak voor het slapen gaan
- ☐ ongeveer een half uur voor het slapen gaan
- ☐ ongeveer 1 uur voor het slapen gaan
- ☐ ongeveer 2 uur voor het slapen gaan
- ☐ in de vroege avond
- ☐ overdag
- ☐ anders, namelijk:

27. Hoe vaak gebruikt(e) u melatonine?

- ☐ af en toe (als het nodig is)
- ☐ iedere dag
- ☐ meerdere keren op dezelfde dag

28. Indien op recept: heeft u het middel gebruikt zoals de arts het heeft voorgeschreven/geadviseerd?

☐ ja

☐ nee, want:

Het advies van de arts was (eventueel apotheek-etiket overnemen):

.....

29. Gebruikt(e) u nog andere medicijnen ten tijde van het melatonine-gebruik?

☐ ja

☐ nee

Zo ja, welke? Vul onderstaand schema in:

Naam geneesmiddel (zie verpakking):	Aantal mg (dosis):	Inname-schema:	Klacht:
bijvoorbeeld: diclofenac	50 mg	3 maal per dag 1 tablet	reuma
bijvoorbeeld: paracetamol		ongeveer 3 tabletten per week	hoofdpijn

30. Heeft u ten tijde van het melatonine-gebruik slaapmiddelen/kalmeringsmiddelen gebruikt?

☐ ja

☐ nee

Zo ja, welke?

.....

31. Bent u tegelijk met melatonine ook gestart met andere behandelingen? (zoals fysiotherapie, gesprekstherapie, etc)

☐ ja

☐ nee

Zo ja, wat voor behandeling(en)?

.....

De volgende vragen hebben betrekking op de effecten van melatonine

32. Hoe is in het algemeen uw gezondheidssituatie veranderd na gebruik van melatonine?

☐ verbeterd

☐ verslechterd

☐ geen verandering

33. Welke verbetering(en) is/zijn opgetreden?

.....
.....
.....
.....
.....

34. Welke verslechtering(en) is/zijn opgetreden?

.....
.....
.....
.....
.....

35. Is na gebruik van melatonine uw slaap-waakritme (slaappatroon) veranderd?

☐ ja

☐ nee

Zo ja, hoe is uw slaappatroon veranderd?

.....
.....
.....
.....

(bijvoorbeeld: ik val met melatonine eerder in slaap, maar ik word later wakker)

Nu volgt een aantal vragen over eventuele klachten (bijwerkingen) die u heeft ondervonden na het gebruik van melatonine

Invul-voorbeeld:

Voorbeeld 1:

3 dagen nadat u bent begonnen met melatonine kreeg u last van hoofdpijn,
na een week ging het over

Voorbeeld 2:

na ongeveer 2 weken nadat u bent begonnen met melatonine kreeg u last van spierpijn
na 2 weken ging het over

Voorbeeld 3:

nadat u bent begonnen met melatonine heeft u geen last van buikpijn gekregen
u hoeft nu niets in te vullen!

Voorbeeld 1, 2 en 3 moeten op de
volgende manier ingevuld
worden:

	Trad op binnen...				De bijwerking duurde ongeveer...				
	Dag	Week	Maand	Later	1 dag	2-7 dagen	2-4 weken	Langer	Nog steeds
Hoofdpijn	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Spierpijn	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Buikpijn	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Indien u reeds gestopt bent met melatonine: **ga verder met vraag 45**

Indien u nog steeds melatonine gebruikt: **ga verder met vraag 36**

Indien u reeds gestopt bent met melatonine: **ga verder met vraag 45**

Indien u nog steeds melatonine gebruikt: **ga verder met vraag 36**

36. Heeft u door het gebruik van melatonine klachten bij het slapen ondervonden?

☐ ja

☐ nee: **ga verder met vraag 37**

☐ weet niet (meer): **ga verder met vraag 37**

Indien ja, vul dan in:

	Trad op binnen...				De bijwerking duurde ongeveer...				
	Dag	Week	Maand	Later	1 dag	2-7 dagen	2-4 weken	Langer	Nog steeds
Nachtmerries	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hevig dromen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Slapeloosheid	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Slaperigheid	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Oververmoeid gevoel	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vaak wakker worden 's nachts	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Moeilijk in slaap vallen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Uitgeput/moeier wakker worden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Volgende dag suf zijn	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zweten tijdens de nacht	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anders, namelijk:.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

37. Heeft u door het gebruik van melatonine last gekregen van uw maag-darmkanaal?

☐ ja

☐ nee: **ga verder met vraag 38**

☐ weet niet (meer): **ga verder met vraag 38**

Indien ja, vul dan in:

	Trad op binnen...				De bijwerking duurde ongeveer...				
	Dag	Week	Maand	Later	1 dag	2-7 dagen	2-4 weken	Langer	Nog steeds
Maagzuur	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Buikpijn	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Obstipatie (verstopping)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Overgeven	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diarree	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anders, namelijk:.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

38. Zijn er door het gebruik van melatonine veranderingen in uw eetgedrag / klachten bij het eten opgetreden?

☐ ja

☐ nee: **ga verder met vraag 39**

☐ weet niet (meer): **ga verder met vraag 39**

Indien ja, vul dan in:

	Trad op binnen...				De bijwerking duurde ongeveer...				
	Dag	Week	Maand	Later	1 dag	2-7 dagen	2-4 weken	Langer	Nog steeds
Hongergevoel	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dorstgevoel	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Verminderde eetlust	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Overgeven	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Slikproblemen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Droge mond	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anders, namelijk:.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

39. Heeft u door het gebruik van melatonine last gekregen van een of meerdere van onderstaande klachten? Zo ja, vul dan in:

	Trad op binnen...				De bijwerking duurde ongeveer...				
	Dag	Week	Maand	Later	1 dag	2-7 dagen	2-4 weken	Langer	Nog steeds
Sufheid	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Verwardheid	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Duizeligheid	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Geheugenverlies	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gebrek aan energie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vergeetachtigheid	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Verminderd reactievermogen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Steken in de lever	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Misselijkheid	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Onrustig gevoel	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Spierkrampen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hoofdpijn	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sombere stemming	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Licht gevoel in het hoofd	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hersenen erg 'actief'	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Doezelig gevoel	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gezwellen benen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Onrustige benen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ademhalingsproblemen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Daling lichaamstemperatuur	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Verstoorde menstruatiecyclus	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pijnlijke of gespannen borsten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Haaruitval	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Spierpijn	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Spierslapte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Epileptische aanvallen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Verstoord hartritme	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hyperventilatie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Griep-verschijnselen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Koorts	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Angstaanvallen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tintelingen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Verminderd gezichtsvermogen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Roodheid/jeuk	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Uitslag	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Netelroos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ontsteking van het neusslijmvlies	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anders, namelijk:.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

40. Bent u voor een of meerdere klachten die u ondervond naar een arts gegaan?

O ja

O nee

Zo ja, voor welke klacht(en)?

.....
.....

41. Welke klachten deden zich voornamelijk 's nachts voor?

.....
.....
.....

42. Welke klachten deden zich voornamelijk overdag voor?

.....
.....
.....

43. Welke klachten deden zich zowel 's nachts als overdag voor?

.....
.....
.....

44. Zijn er andere veranderingen geweest in uw levenspatroon in de tijd dat u met melatonine begon? (zoals nieuwe hobby, nieuw werk, verhuizing etc)

O ja

O nee

Zo ja, welke?

.....
.....
.....

GA VERDER MET VRAAG 54

45. Heeft u door het gebruik van melatonine klachten bij het slapen ondervonden?

☐ ja

☐ nee: **ga verder met vraag 46**

☐ weet niet (meer): **ga verder met vraag 46**

Indien ja, vul dan in:

	Trad op binnen...				Na het stoppen van melatonine, na hoelang had u geen last meer van de bijwerking?				
	Dag	Week	Maand	Later	1 dag	2-7 dagen	2-4 weken	Langer	Nog steeds
Nachtmerries	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hevig dromen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Slapeloosheid	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Slaperigheid	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Oververmoeid gevoel	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vaak wakker worden 's nachts	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Moeilijk in slaap vallen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Uitgeput/moeier wakker worden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Volgende dag suf zijn	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zweten tijdens de nacht	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anders, namelijk:.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

46. Heeft u door het gebruik van melatonine last gekregen van uw maag-darmkanaal?

☐ ja

☐ nee: **ga verder met vraag 47**

☐ weet niet (meer): **ga verder met vraag 47**

Indien ja, vul dan in:

	Trad op binnen...				Na het stoppen van melatonine, na hoelang had u geen last meer van de bijwerking?				
	Dag	Week	Maand	Later	1 dag	2-7 dagen	2-4 weken	Langer	Nog steeds
Maagzuur	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Buikpijn	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Obstipatie (verstopping)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Overgeven	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diarree	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anders, namelijk:.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

47. Zijn er door het gebruik van melatonine veranderingen in uw eetgedrag / klachten bij het eten opgetreden?

☐ ja

☐ nee: **ga verder met vraag 48**

☐ weet niet (meer): **ga verder met vraag 48**

Indien ja, vul dan in:

	Trad op binnen...				Na het stoppen van melatonine, na hoelang had u geen last meer van de bijwerking?				
	Dag	Week	Maand	Later	1 dag	2-7 dagen	2-4 weken	Langer	Nog steeds
Hongergevoel	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dorstgevoel	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Verminderde eetlust	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Overgeven	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Slikproblemen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Droge mond	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anders, namelijk:.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

48. Heeft u door het gebruik van melatonine last gekregen van een of meerdere van onderstaande klachten? Zo ja, vul dan in:

	Trad op binnen...				Na het stoppen van melatonine, na hoelang had u geen last meer van de bijwerking?				
	Dag	Week	Maand	Later	1 dag	2-7 dagen	2-4 weken	Langer	Nog steeds
Sufheid	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Verwardheid	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Duizeligheid	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Geheugenverlies	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vergeetachtigheid	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Verminderd reactievermogen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Steken in de lever	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Misselijkheid	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Spierkrampen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hoofdpijn	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sombere stemming	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Licht gevoel in het hoofd	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hersenen erg 'actief'	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Doezelig gevoel	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gezwollen benen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Onrustige benen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ademhalingsproblemen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Daling lichaamstemperatuur	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Verstoorde menstruatiecyclus	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pijnlijke of gespannen borsten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Haaruitval	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Spierpijn	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Spierslapte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Epileptische aanvallen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Verstoord hartritme	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hyperventilatie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Griep-verschijnselen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Koorts	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Angstaanvallen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tintelingen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Verminderd gezichtsvermogen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Roodheid/jeuk	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Uitslag	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Netelroos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ontsteking van het neusslijmvlies	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anders, namelijk:.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

49. Bent u voor een of meerdere klachten die u ondervond naar een arts gegaan?

☐ ja

☐ nee

Zo ja, voor welke klacht(en)?

.....

.....

50. Welke klachten deden zich voornamelijk 's nachts voor?

.....

.....

.....

51. Welke klachten deden zich voornamelijk overdag voor?

.....

.....

.....

52. Welke klachten deden zich zowel 's nachts als overdag voor?

.....

.....

.....

53. Zijn er andere veranderingen geweest in uw levenspatroon in de tijd dat u met melatonine begon? (zoals nieuwe hobby, nieuw werk, verhuizing etc)

☐ ja

☐ nee

Zo ja, welke?

.....

.....

.....

Tot slot enkele algemene vragen

54. Wat is uw leeftijd?

..... jaar

55. Wat is uw geslacht?

☐ man

☐ vrouw

56. Wat is uw burgerlijke staat?

☐ gehuwd/samenwonend/lat

☐ alleenstaand/gescheiden/weduwe

☐ overig

57. Wat is uw hoogst voltooide opleiding?

- ☐ lagere school
- ☐ huishoudschool, ambachtsschool, lagere landbouwschool, lbo
- ☐ mavo, mulo, ulo
- ☐ havo
- ☐ vwo, atheneum, gymnasium
- ☐ mbo
- ☐ hbo, universiteit
- ☐ anders, namelijk:

58. Wat is momenteel het meest op u van toepassing (meerdere antwoorden zijn mogelijk)?

- ☐ ik doe betaald werk (fulltime)
- ☐ ik doe betaald werk (parttime)
- ☐ ik zoek betaald werk
- ☐ ik doe het huishouden
- ☐ ik doe vrijwilligerswerk
- ☐ ik studeer
- ☐ ik ben gepensioneerd/met vervroegd pensioen
- ☐ ik ben arbeidsongeschikt
- ☐ ik zit in de ziektewet
- ☐ anders, namelijk:

59. Indien u wilt kunt u hieronder aanvullende informatie over uw ervaringen met melatonine beschrijven:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Bijlage 3: Ruwe data

	Geslacht/leeftijd	Ziektebeeld	Dagdosering	Tijdstip inname tot slapengaan
1	V27	CVS	?	> 3 uur
2	V50*	Overig	0,2 mg	2 uur
3	V36	CVS, DSPS, FM	5,0 mg	> 3 uur
4	V50	DSPS	5,0 mg	Half uur
5	V47*	CVS	?	> 3 uur
6	V47*	CVS, DSPS	5,0 mg	2 uur
7	V59	Overig	0,1 mg	2 uur
8	M40	Overig	0,1 mg	Half uur
9	M35*	CVS, DSPS	5,0 mg	> 3 uur
10	M8	DSPS	2,5 mg	Half uur
11	V30*	CVS, DSPS, FM	3,0 mg	2 uur
12	V36	CVS, DSPS	5,0 mg	> 3 uur
13	V63	DSPS	3,0 mg	Half uur
14	M26	Overig	10,0 mg	Vlak voor
15	V48*	CVS, FM	1,0 mg	2 uur
16	V54*	CVS, DSPS	2,5 mg	> 3 uur
17	M52	Overig	2,5 mg	Vlak voor
18	M50*	Overig	1,0 mg	1 uur
19	V41*	Overig	5,0 mg	2 uur
20	M41*	CVS	?	1 uur
21	V49*	Overig	?	Half uur
22	V55	Overig	2,5 mg	Vlak voor
23	V52*	CVS, FM	5,0 mg	1 uur
24	V56*	CVS, DSPS, FM	3,0 mg	1 uur
25	V49	CVS, DSPS, FM	10,0 mg	Meerdere keren
26	V45*	CVS, FM	5,0 mg	?
27	V46*	CVS, FM	1,5 mg	Meerdere keren
28	V34*	CVS	3,0 mg	Half uur
29	V23*	CVS	0,2 mg	Half uur
30	M55*	CVS	3,0 mg	Vlak voor
31	M35*	Overig	12,0 mg	Half uur
32	V21	CVS, DSPS, FM	5,0 mg	> 3 uur
33	V44	CVS	1,0 mg	1 uur
34	V62*	CVS	?	Half uur
35	V17*	CVS, DSPS	5,0 mg	1 uur
36	V18*	CVS, DSPS	5,0 mg	> 3 uur
37	V48*	CVS, FM	3,0 mg	1 uur
38	V38*	CVS, FM	3,0 mg	Vlak voor
39	M55	DSPS	3,0 mg	Half uur
40	M48	CVS	3,0 mg	's nachts
41	M47	Overig	5,0 mg	Half uur
42	V59*	Overig	5,0 mg	Vlak voor
43	V56	FM	25,0 mg	Vlak voor
44	V29*	CVS, DSPS	5,0 mg	> 3 uur
45	V32*	CVS, FM	4,0 mg	Half uur

Grijs : Gestopt met melatonine

* : Allergie

Lijst met alle gemelde reacties

ID	1	2	4	6	7	8	10	11	12	13	14	16	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	29	32	35	36	40	42	43	44	45	TOTAAL	
nachtnmeries	1																				1	1										3	
hevig dromen	1	1								1												1	1						1	1		7	
slapeloosheid																					1											1	
slaperigheid																															1	1	
oververmoeid gevoel	1												1								1	1				1	1					6	
vaak wakker worden			1				1							1							1	1			1	1				1		7	
moelijk in slaap vallen														1							1											2	
uitgeput/moeier wakker worden						1				1													1								1	4	
volgende dag suf zijn	1																						1			1				1		4	
zweeten tijdens de nacht																					1	1	1						1			4	
heel diep slapen						1																1										2	
moelijk wakker worden										1																			1	1		3	
maagzuur									1																							1	
buikpijn									1											1	1											3	
obstipatie									1																							1	
overgeven									1											1												2	
dianree									1											1												2	
hongergevoel					1					1	1																					3	
dorstgevoel											1					1																2	
verminderde eetlust									1														1									2	
overgeven																																0	
slikproblemen																																0	
droge mond											1												1									2	
aangekomen									1																							1	
veel naar toilet																1																1	
sufheid	1								1				1								1	1	1		1				1	1		9	
verwardheid									1																					1	1		3
duizeligheid	1	1						1													1		1	1						1		7	
geheugenverlies																							1									1	
gebrek aan energie																											1					1	
vergaetachtigheid																							1							1	1	3	
verminderd reactievermogen	1								1												1		1	1					1	1		7	
steken in de lever																																0	
misselijkheid	1												1													1						3	
onrustig gevoel										1			1																			2	
spierkrampen																															1	1	
hoofdpijn		1												1							1		1	1		1	1					7	
sombere stemming																											1	1				2	
licht gevoel in het hoofd	1																				1		1				1	1			1	6	
hersen en erg actief	1				1											1							1					1				5	
doezelig gevoel																					1		1						1			3	
gezwollen benen																																0	
onrustige benen						1																										1	
ademhalingsproblemen																												1				1	
daling lichaamstemperatuur																											1					1	
verstoorde menstruatiecyclus																														1		1	
pijnlike of gespannen borsten																																0	
haaruitval																1												1	1			3	
spierpijn							1	1						1						1		1								1		6	
spierslakte							1	1						1						1		1							1	1		7	
epileptische aanvallen																																0	
verstoord hartritme	1															1					1	1					1					5	
hyperventilatie					1											1												1				3	
griep-verschijnselen																					1	1				1				1		4	
koorts																											1					1	
angst aanvallen														1															1			2	
tintelingen																1							1									2	
verminderd gezichtsvermogen																					1											1	
roodheid/jeuk																																0	
uitslag																																0	
netelroos																																0	
ontsteking van het neusslijmvlies																																0	
beven, trillingen																1											1					2	
hettige opvliegers												1																				1	
blok in het hoofd																				1												1	
oorsulzen							1																									1	
hartkloppingen							1			1																						2	
buiten bewustzijn geraakt																		1														1	
1e keer knock-out										1																						1	
last van milt																										1						1	
algehele malaise																												1		1		2	
gewrichtspijn																														1		1	

Lijst met effecten van melatonine

ID	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	TOTAAL
algemeen: beter slapen	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	29	
beter inslapen	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	22	
slaaperiode vervroegd	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2		
beter doorslapen	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9		
dieper slapen	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	5		
langer slapen	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3			
op goede tijd wakker / eerder	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	5		
minder nachtmerries	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	
uitgeruster	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	7		
energischer	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3		
helderder	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
minder griep/nooiikoorts	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2		
stabiel	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
minder diepe inzakkingen	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
beter stemmig	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
niet meer bedlegerig	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2		
niet meer in rolstoel	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
minder menstruatieklachten	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
minder misselijk	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
minder overgeven	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
meer dromen	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
korte termijn geheugen beter	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
minder last FM	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
s middags niet meer hoeven slapen	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
er is weer een slaappatroon	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
veranderd slaappatroon	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	33	
geen/weinig effect slaap	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	7	
verbetering gezondheid	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	20	
verslechtering gezondheid	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10	
geen/weinig effect gezondheid	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	16	